

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES DE
L'UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

pour obtenir le

DIPLOME DE DOCTEUR EN CHIMIE
Mention Chimie Structurale

par

TSHIAMALA KABULA

Assistant à l'Université Nationale du ZAÏRE

**RÉGIO ET STÉRÉOSÉLECTIVITÉ DANS LA CYCLO-
ADDITION DIPOLAIRE—1,3 DE DIARYLNITRILIMINES
SUR DIVERS DIHYDRO—1,2NAPHTALÈNES**



Soutenue le 15 juillet 1980 devant la Commission d'Examen :

M.

E. CERUTTI, Professeur
Directeur de l'Institut de Chimie

Président

MM.

B. LAUDE, Professeur à la Faculté des Sciences
G. MOUGEY, Ingénieur à la Société UDD-FIM
J.F. ROBERT, Professeur à la Faculté de Pharmacie
de Besançon
J. VEBREL, Maître-Assistant à la Faculté des Sciences
de Besançon

Examineurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546609_0009

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES DE
L'UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

pour obtenir le

DIPLOME DE DOCTEUR EN CHIMIE
Mention Chimie Structurale

par

TSHIAMALA KABULA

Assistant à l'Université Nationale du ZAÏRE

**RÉGIO ET STÉRÉOSÉLECTIVITÉ DANS LA CYCLO-
ADDITION DIPOLAIRE—1,3 DE DIARYLNITRILIMINES
SUR DIVERS DIHYDRO—1,2NAPHTALÈNES**



Soutenue le 15 juillet 1980 devant la Commission d'Examen :

M.

E. CERUTTI, Professeur
Directeur de l'Institut de Chimie

Président

MM.

B. LAUDE, Professeur à la Faculté des Sciences
G. MOUGEY, Ingénieur à la Société UDD-FIM
J.F. ROBERT, Professeur à la Faculté de Pharmacie
de Besançon
J. VEBREL, Maître-Assistant à la Faculté des Sciences
de Besançon

Examineurs

THÈSE

A LA FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES DE
L'UNIVERSITÉ DE BRUXELLES

DIPLOME DE DOCTEUR EN CHIMIE
Mention Chimie Générale

TSHIAMALA KABULA



RÉGIO ET STÉRÉOSÉLECTIVITÉ DANS LA CYCLO-
ADDITION D'ÉPOXYDES À DES DIARYLNITRILINES
SUR DIVERS DIHYDRO-1,2-NAPHTALÈNES



Présentée le 15 juillet 1977 devant le jury composé de 5 membres

Président	Dr. CARLTON RICHARDS	Dr.
Examinateurs	Dr. J. ROBERT, Dr. J. VERBEKE, Dr. J. VAN DER VLIET, Dr. J. VAN DER VLIET, Dr. J. VAN DER VLIET	M. M.

A MES PARENTS,

A LA MEMOIRE D'A. MUTALE, *ma belle-mère,*

A MA FEMME KISIMBA BUPE,

A MES ENFANTS : MUTALE, KABULA, BAYILA,
KISIMBA *et* BAJANA.

A NOTRE MAITRE : Monsieur le Professeur B.LAUDE .

Témoignage de profonde gratitude

A Monsieur J.VEBREL

*A Mesdames et Messieurs SAINT CIR et MASSON,
A Madame STOFFLETH,*

Témoignage de nos amitiés.

*A tous nos compatriotes qui nous ont soutenu
et encouragé moralement.*

A V A N T - P R O P O S

- - - - -

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique du I^o cycle de la Faculté des Sciences et des Techniques de l'Université de Franche-Comté, sous la direction de Monsieur le Professeur B.LAUDE.

Nous sommes heureux de lui exprimer toute notre reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé.

Nous le prions de trouver ici l'assurance de notre profonde gratitude pour l'intérêt qu'il n'a cessé de nous porter tant dans le domaine de la recherche que sur le plan personnel. Nous espérons pouvoir continuer longtemps cette fructueuse relation.

Qu'il me soit permis de témoigner ma reconnaissance à Monsieur le Professeur CERUTTI, Directeur de l'Institut de Chimie de Besançon, qui a bien voulu me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Monsieur J.VEBREL, Maître-Assistant à la Faculté des Sciences de Besançon, n'a ménagé aucun effort pour nous éclairer de ses conseils, nous porter aide et soutien dans nos multiples difficultés et surtout mettre à notre profit son expérience de chercheur et d'enseignant. Nous ne saurions oublier sa contribution à notre formation.

Nous remercions également Monsieur J.F.ROBERT, Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Besançon ainsi que Monsieur MOUGEY, Ingénieur de l'U.D.D.-F.I.M. d'avoir bien voulu examiner ce travail.

Que notre collègue et ami KITANE Saïd qui a partagé quotidiennement nos soucis et joies de la recherche trouve ici nos remerciements.

Nous associons à ces remerciements les chercheurs et le personnel technique du Laboratoire, en particulier Messieurs MILLON qui nous a quitté si brutalement et MERCIER pour la sympathie qu'ils nous ont témoigné.

Que Mesdames TRIPARD qui a assuré la dactylographie de ce travail, JACQUEMAIN et VARIN qui ont participé activement à la réalisation matérielle de ce mémoire soient assurées de ma reconnaissance.

AVERTISSEMENT

Abréviations employées :

T M S	tétraméthylsilane
A P P	acide polyphosphorique
D M F	diméthylformamide
D M S O	diméthylsulfoxyde
T H F	tétrahydrofuranne
T B A I	iodure de tétrabutyl ammonium

Résonance magnétique nucléaire (R M N)

δ	déplacement chimique en parties par million (ppm)
J	constante de couplage mesurée en Hertz (Hz)
	s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet

Remarques :

- . Les spectres de R M N ont été enregistrés :
 - sur PERKIN ELMER 24 A (60 MHz)
 - sur CAMECA 250 MHz (Faculté de Pharmacie de Marseille)

Les produits étant généralement dissous (sauf indication particulière) dans le deutérochloroforme.

- . Les spectres I R ont été tracés avec un spectrophotomètre BECKMAN IR 33, les produits étant dispersés, en phase solide, dans KBr à 5% ou examinés entre deux fenêtres de KBr dans le cas des liquides.

- . Les points de fusion ont été mesurés par projection sur banc
KOFER

- . Les indices de réfraction ont été relevés à l'aide d'un réfractomètre O.P.L.

- . Les activités optiques sont données en degrés angulaires. Elles sont mesurées à partir des composés purs (liquides) ou en solution de concentration connue.

Les polarimètres utilisés sont :

- un polarimètre digital ROUSSEL JOUAN type 71
- un polarimètre à cercle gradué ZEISS

La plupart des composés préparés dans cette étude étaient déjà connus, et nous n'avons pas fait procéder à de nouvelles analyses quantitatives élémentaires. Elles restent néanmoins nécessaires pour les termes nouveaux et elles seront effectuées avant toute publication.

INTRODUCTION

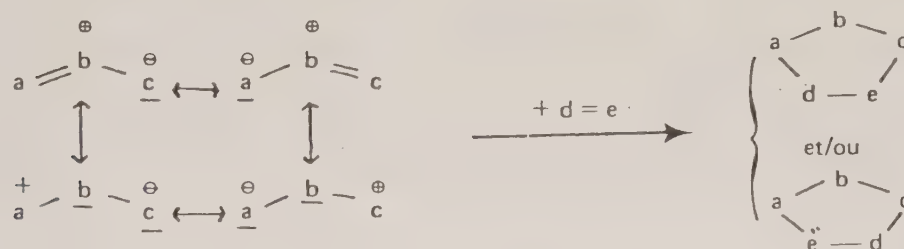
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

PRESENTATION DES OBJECTIFS

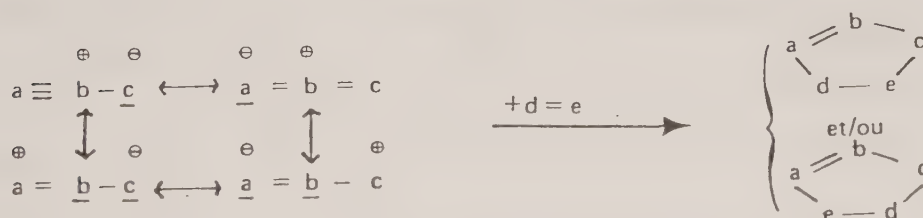
Les réactions de cycloadditions dipolaires-1,3 ont connu au cours des vingt dernières années un développement considérable à la suite des travaux de HUISGEN et de ses collaborateurs (1,2,3,4,5,6).

Ce type de réaction a conduit à la synthèse de très nombreux hétéro-cycles pentagonaux.

Un dipôle -1,3 est une espèce en résonance entre plusieurs formules limites qui donne lieu à une cycloaddition avec un système à liaison multiple, le "dipolarophile"



dipôle du type allyle



dipôle du type propargyle-allényle

Dès 1963, HUISGEN (3) proposa un mécanisme réactionnel dont l'aspect concerté diffère de l'interprétation radicalaire proposée par FIRESTONE (7,8). Mais il semble actuellement bien établi (9) que la réaction procède selon un mécanisme concerté.

Le mécanisme de ces réactions a fait l'objet ces dernières années de nombreuses études expérimentales et théoriques portant sur les problèmes de réactivité et d'orientation (9 à 18) ainsi que sur la stéréochimie de l'approche du dipolarophile par le dipôle (16,17).

Au cours de la réaction, le dipôle et le dipolarophile qui possède un système π à deux électrons, s'approchent dans deux plans approximativement parallèles (figure 1) pour conduire après réhybridation du système et formation de deux nouvelles liaisons σ , à un hétérocycle à 5 chaînons (17,18).

Les cycloadditions appartiennent comme les réactions de DIELS-ALDER aux cycloadditions du type $\pi_s^4 + \pi_s^2$ permises par les règles de WOODWARD-HOFFMANN (10).

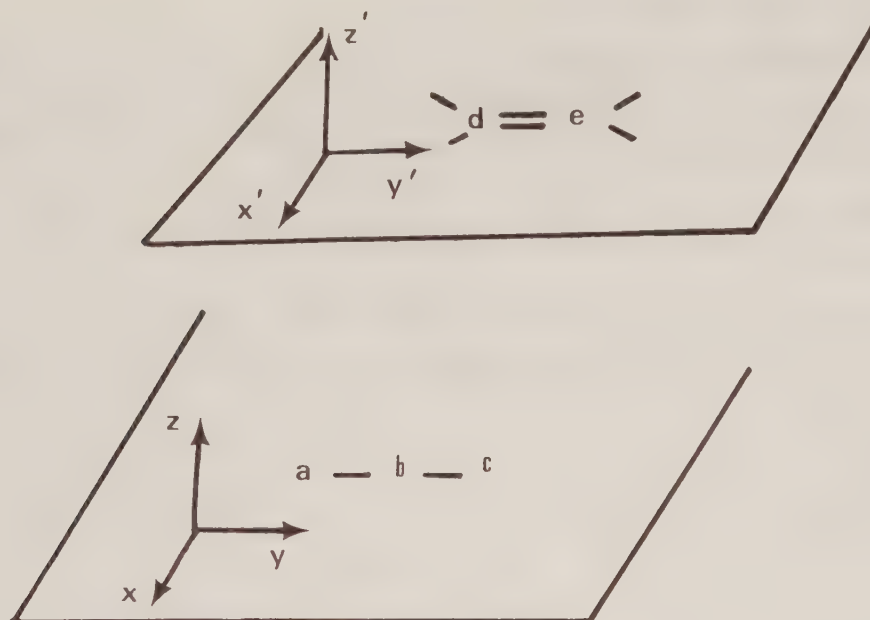


Figure 1

La conséquence essentielle de ce mécanisme concerté est la stéréospécificité cis des réactions de cycloaddition. Et si cette réaction s'accompagne de la création d'un ou de deux centres de chiralité au niveau des atomes d et e du dipolarophile, il est clair que si les deux faces du dipolarophile (et du dipôle) sont équivalentes, on obtiendra un mélange racémique des deux énantiomères du cycloadduit.

Par contre, on peut espérer observer un phénomène de diastéréosélection si les faces du dipolarophile (ou du dipôle) sont diastéréotopiques, c'est-à-dire si l'approche d'un réactif d'un côté ou de l'autre du plan de l'autre réactif conduit à la formation de deux diastéréoisomères.

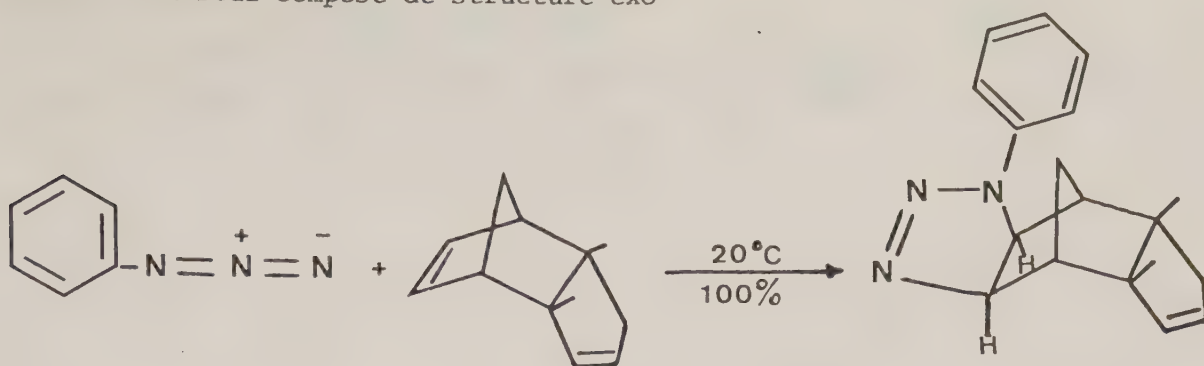
Ce problème bien étudié dans le cas des réactions de DIELS-ALDER a déjà été abordé par plusieurs auteurs à propos des cycloadditions dipolaires-1,3. Nous en présenterons les résultats publiés en distinguant les cas du dipôle et du dipolarophile.

Rappels bibliographiques

Diastéréosélection au niveau du dipolarophile

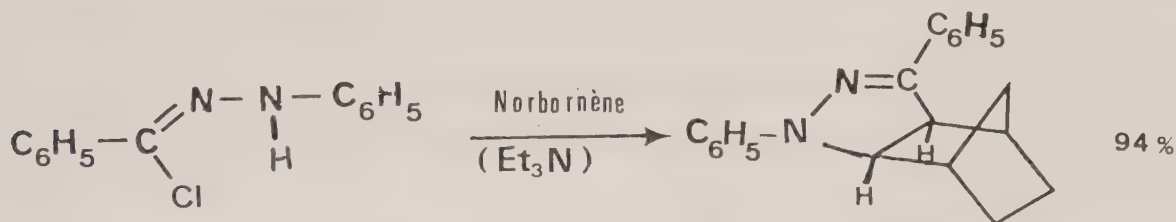
1°/ La toute première approche du phénomène a été effectuée par ALDER (17) en 1931 qui avait énoncé la "règle exo" à partir du fait que la

cycloaddition dipolaire-1,3 du phénylazide sur un dérivé du norbornène conduit à un seul composé de structure exo

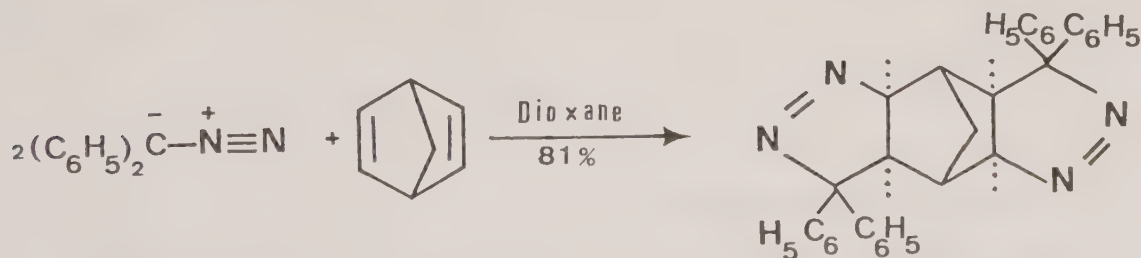


C'est suite à HUISGEN et ses collaborateurs (1,3) que l'on doit la généralisation de cette règle (20). En choisissant le bornène et le norbornadiène comme modèles dipolarophiles, ils affirment observer une diastéréosélectivité totale (spécificité) de ces substrats vis-à-vis de divers dipôles. Selon ces auteurs, la cycloaddition conduit exclusivement au composé exo issu d'une approche du dipôle du côté le moins encombré du dipolarophile.

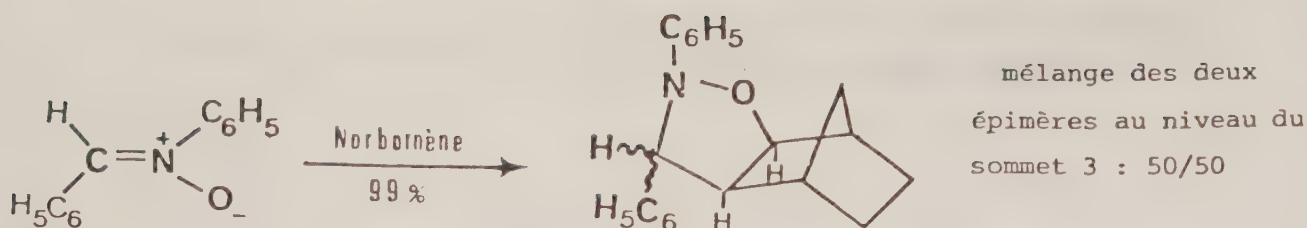
Ainsi, avec la diphénylnitrilimine (5) la réaction peut être représentée comme suit :



Le diphényldiazométhane réagit avec le bicycloheptadiène pour conduire à un bis-adduit résultant d'une double approche exo (21)



Les trois exemples précédents illustrent le cas des dipôles du type propargyle-allényle. Avec les dipôles du type allyle la stéréochimie peut parfois être compliquée par suite d'une possibilité d'épimérisation au niveau d'un atome de carbone diastérogène achiral à l'extrémité du dipôle comme l'indique la réaction suivante avec une nitron.



D'une façon générale, les autres dipôles conviendront donc mieux pour une étude du phénomène.

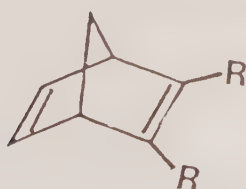
Le norbornadiène a également servi de dipolarophile pour une étude stéréochimique de la cycloaddition de diazoalcanes phosphorés $RC(N_2)P(O)(OCH_3)_2$ où l'atome de carbone du dipôle est également diastéréogène achiral. Les auteurs (59, 60, 61) examinent l'influence de la nature de R (alkyle ou aryle).

2°/ Mais il semble bien que ces auteurs n'ont pas eu une vision complète du phénomène.

Depuis leurs travaux, d'autres chercheurs canadiens (22), hongrois (23), japonais (24) ont montré que la cycloaddition de divers dipôles sur le norbornadiène conduisait aussi à de petites quantités de cycloadduit diastéréoisomère "endo".

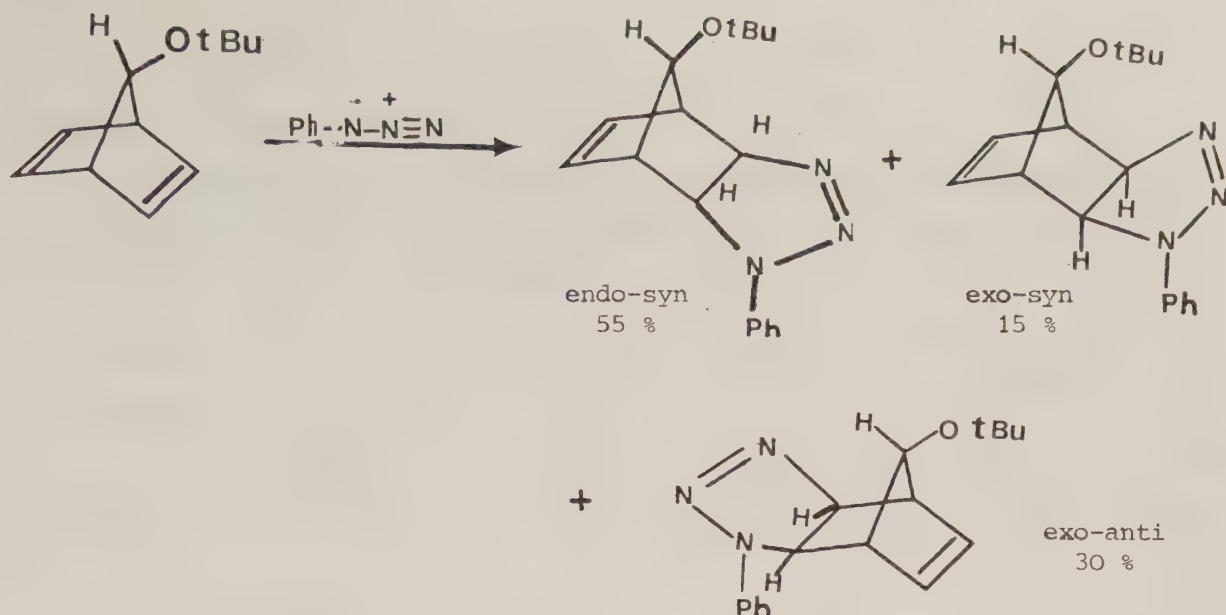
Dans le cas du dipôle phénylglyoxylonitrile oxyde, cette approche endo n'est pas négligeable puisque les deux cycloadduits sont dans le rapport $exo/endo = 74/26$.

Les auteurs japonais ont d'ailleurs mené une étude très complète à partir de trois dipolarophiles



soumis à l'action de quatre dipôles différents.

En choisissant comme modèle un norbornadiène substitué en 7, et en compilant les résultats d'autres auteurs, des chercheurs américains (25) étudient l'influence du substituant sur le rapport syn et anti dans le cas de chaque approche endo et exo comme dans l'exemple suivant :



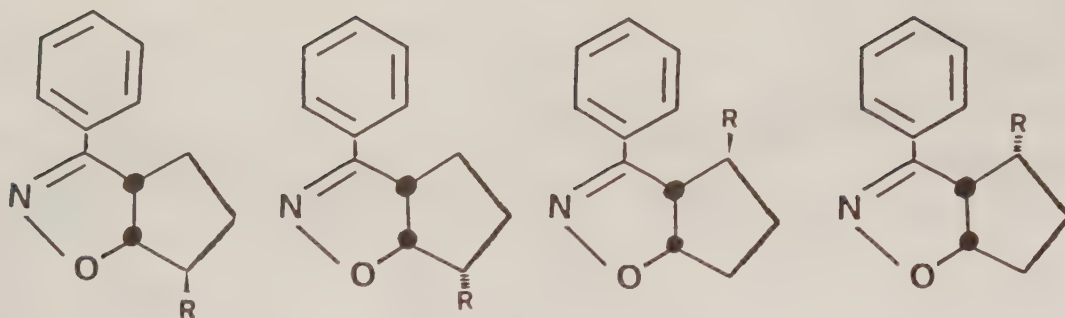
Ils expliquent les résultats expérimentaux à l'aide de la théorie des perturbations du second ordre des orbitales frontières des réactifs et des interactions à travers l'espace du substituant sur les orbitales frontières du dipolarophile.

3°/ Le travail le plus fouillé est dû à des auteurs italiens (26,27, 28,29) qui continuent leurs recherches avec HOUK (30).

Le modèle choisi est celui de cyclopentènes substitués en 3 par divers substituants et mis en réaction avec l'oxyde de benzonitrile. Le cyclopentène est choisi car sa conformation "enveloppe" assure le même environnement stérique pour les deux approches régioisomériques anti. Le rapport entre les deux régioisomères anti fournit ainsi une mesure de l'effet polaire du substituant, alors que l'approche syn dépendra à la fois des effets polaire et stérique.

Nous reproduisons ici leurs résultats dans un tableau de la distribution des quatre stéréoisomères possibles.

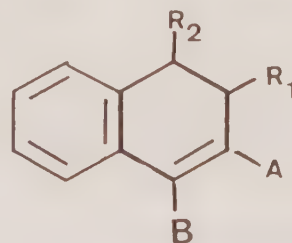
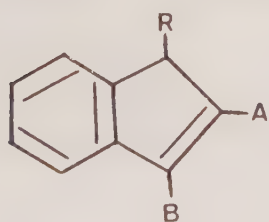
Le rapport I/III démontre clairement que la régiochimie de la réaction est influencée directement par l'effet électronique du substituant. L'évaluation de l'effet stérique est plus difficile car il dépend largement de la conformation pseudo-axiale ou pseudo-équatoriale du substituant. On peut toutefois observer que la réactivité en syn décroît, ce qui donne une estimation grossière de l'effet stérique moyen.



	anti	syn	anti	syn	
R	I	II	III	IV	I/III
isoPr	68	13	18	1	3,8
Et	43	20	36	1	1,2
Me	63	3	33	1	1,9
Ph	29	4	66	1	0,45
N(Me) ₂	23	7	70	-	0,33
OMe	22	3	71	4	0,3
OAc	15	5	77	3	0,2

4°/ Dans le cadre d'une collaboration avec le groupe de recherches de Physicochimie Structurale de l'Université de Rennes (E.R.A. N°389-Pr CARRIE) deux membres de notre équipe (31, 32, 33) ont publié leurs premiers résultats concernant la stéréochimie de la cycloaddition dipolaire-1,3 et en particulier l'induction asymétrique.

Les dérivés indéniques et dihydronaphtaléniques convenablement substitués semblent des composés modèles intéressants pour une étude expérimentale et théorique de ces phénomènes.



Ces dipolarophiles ont déjà été soumis à l'action d'ylures d'azométhane (31) du phénylazide (32) et du diazométhane (33).

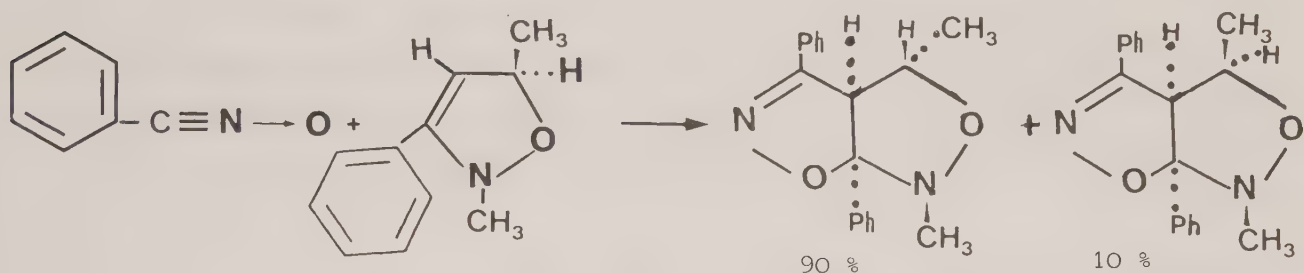
Selon les premiers résultats obtenus, les composés formés majoritairement correspondent à une approche préférentielle du dipolarophile par le dipôle du côté le moins encombré.

C'est à des dipolarophiles du type dihydro-1,2 naphthalènes substitués en 1 que nous avons fait appel pour notre étude comme nous l'indiquerons ultérieurement.

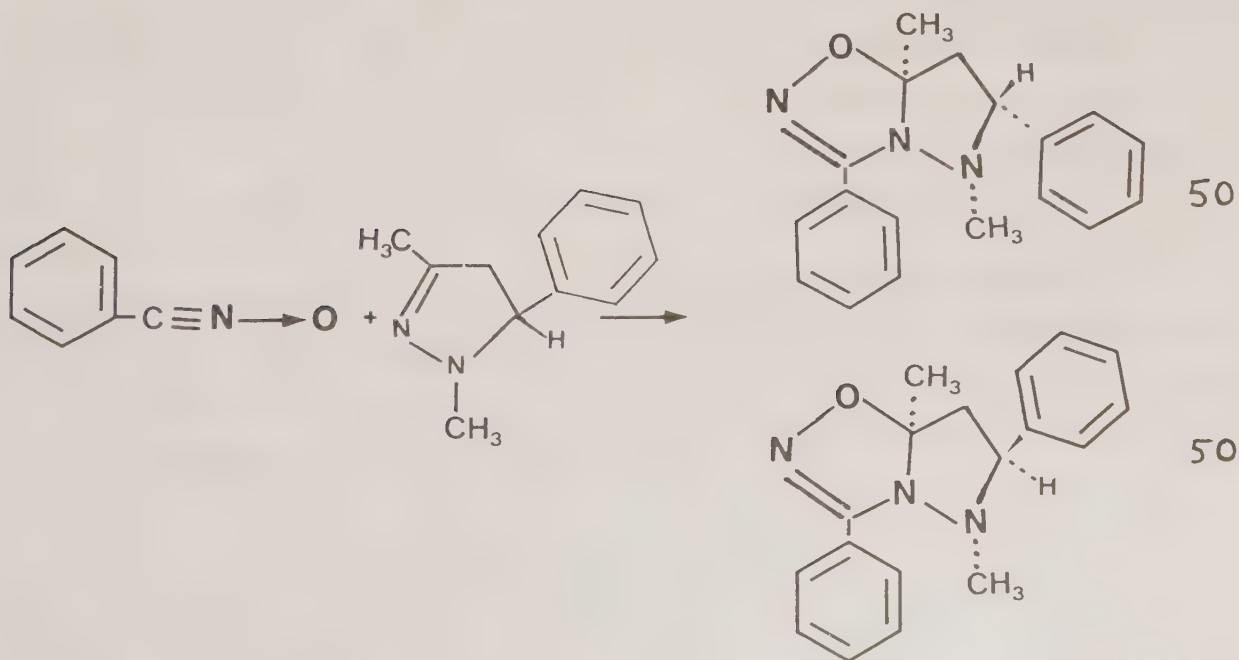
5°/ Signalons aussi le cas de la cycloaddition de l'oxyde de benzonitrile sur deux dipolarophiles hétérocycliques :

- les pyrazolines-2 (34, 35, 36, 37)
- les Δ^3 -isoxazolines (38, 39)

Lorsque ces hétérocycles portent un carbone asymétrique qui rend les deux faces du dipolarophile diastéréotopiques, on observe une induction asymétrique lorsque le centre diastéréogène est en α du site dipolarophilique (34)

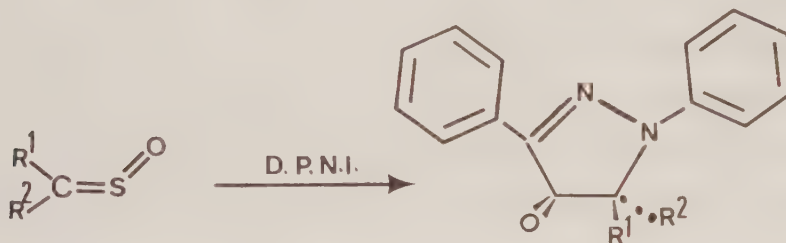


et aucune diastéréosélectivité lorsqu'il est en β du site dipolarophilique (39).



6°/ Récemment des auteurs soviétiques ont publié des résultats (40, 41) concernant la stéréochimie de la cycloaddition dipolaire-1,3 de diazoalcanes sur des composés vinylphosphonates α -substitués comportant un atome de phosphore chiral. Ils ont proposé un modèle empirique d'évaluation de la stéréochimie de l'approche des réactifs basé sur des états de transition lors de l'approche du dipôle sur chacune des faces diastéréotopiques du dipolarophile phosphoré.

7°/ Pour terminer, signalons une étude italo-hollandaise (58) concernant la régio et la stéréospécificité de réactions de cycloaddition de la diphénylnitrilimine sur quelques sulfines comportant un atome de carbone diastéréogène achiral.



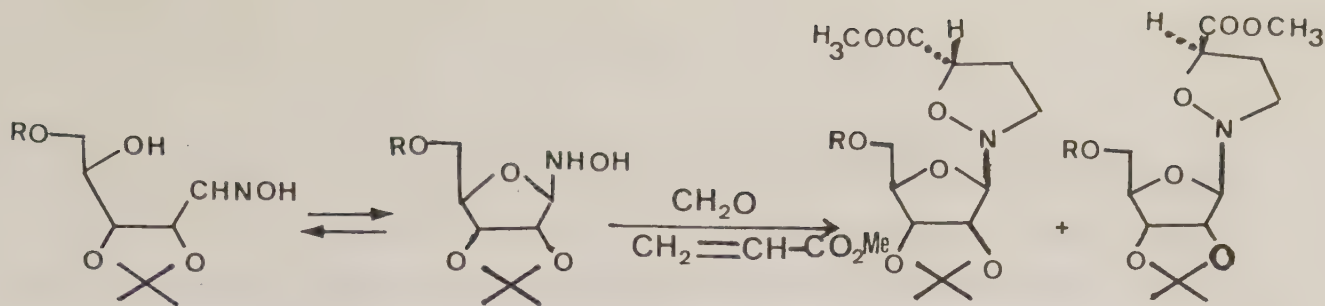
L'approche anti du dipôle y est signalée comme étant majoritaire à 90%. Mais, en fin de compte, la réaction n'est pas stéréospécifique par suite d'une équilibration des cycloadduits via un mécanisme d'ouverture-fermeture du cycle.

Diastéréosélection par l'intermédiaire du dipôle.

Il n'est pas question de rappeler ici les nombreuses études concernant l'interprétation des modes d'approche observés lors des cycloadditions dipolaires-1,3. Ces réactions sont sous contrôle stéréoélectronique et les interactions secondaires entre les orbitales frontières des deux réactifs qui avaient permis d'expliquer la stéréochimie des réactions de DIELS-ALDER semblent également jouer un rôle prépondérant.

Cet aspect a été largement étudié par différents auteurs (16, 17, 18, 42, 43, 44).

La stéréosélectivité et même dans certains cas la stéréospécificité a été utilisée avec succès dans la synthèse d'énantiomères. Ainsi, VASELLA (45, 46, 47) a récemment décrit des utilisations de N-alkoxyalkylnitrones où le dipôle est engagé dans un "support" chiral glycosidique



64/36

D'autres auteurs ont également engagé des dipôles chiraux comme BELZECKI (48) qui effectue une synthèse asymétrique d'isoxazolidines.

C'est le même objectif de synthèse asymétrique qui motive les recherches en cycloaddition dipolaire intramoléculaire où interviennent deux aspects :

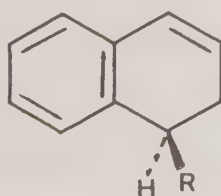
- les contraintes sont telles qu'alors la stéréospécificité est de règle,
- le facteur entropique joue un rôle prépondérant et la réactivité est souvent élevée.

Nous ne pouvons bien sûr tout citer et nous retiendrons surtout les noms de PADWA pour l'excellente mise au point sur ce problème (49), OPPOLZER et ses collaborateurs dont il faut signaler le très beau travail de synthèse énantiosélective totale de la (+) luciduline (50); TUFARIELLO et collaborateurs aux Etats-Unis pour leur synthèse de la pseudotropine et de la cocaïne (51) et SASAKI et collaborateurs (52, 53).

PRESENTATION DES OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE.

Dans le cadre du programme de recherches en cycloaddition dipolaire-1,3 notre équipe a entamé un travail portant sur l'étude de la stéréochimie de cette réaction et en particulier de l'induction asymétrique. La maîtrise de la stéréochimie d'une telle réaction doit permettre d'obtenir des molécules optiquement actives susceptibles de présenter un intérêt biologique. Quelques résultats ont déjà été obtenus (31, 32, 33) et certains chercheurs du laboratoire ont également entamé la synthèse des stéroïdes hétérocycliques (54) par cycloaddition intramoléculaire.

Nous nous sommes donc proposé de distinguer les deux faces d'un dipolarophile par la présence d'un carbone asymétrique sur un cycle dihydro-1,2-naphtalénique.



Nous voulions étudier l'influence stérique comparée de divers substituants hydrocarbonés dans le problème de l'approche du dipôle de part et d'autre du dipolarophile.

Le dipôle choisi a été la diphénylnitrilimine pour plusieurs raisons :

- ce dipôle est bien connu au laboratoire où il a été déjà largement utilisé (55, 56, 57)

c'est aussi un dipôle "linéaire" de type propargyle-allényle qui n'introduit pas de problème stéréochimique supplémentaire, puisqu'il ne contient pas d'atome diastéréogène.

- la cycloaddition de la diphénylnitrilimine sur le dihydro-1,2 naphthalène non substitué a déjà été effectué par HUISGEN et collaborateurs (1) qui déclarent n'isoler qu'un seul composé. La réaction serait donc régiospécifique. Cela permettait donc a priori de simplifier le problème.

Le dipolarophile choisi nous semble être un bon modèle dans lequel la configuration de la double liaison est fixée.

Nous avons choisi de mettre en oeuvre des dipolarophiles portant un substituant en β de la double liaison plutôt qu'en α alors qu'à priori l'influence stérique doit y être moins sensible.

Ce choix est motivé par le fait que nous envisageons de mener cette étude tant en série racémique qu'en série active, et dans ce dernier cas, préciser la configuration absolue des divers centres de chiralité.

Cela était possible par corrélation avec les configurations absolues connues des précurseurs dédoublés des dihydro-1,2 naphthalènes substitués en 1, mais pas pour les dihydro-1,2 naphthalènes substitués en 2.

Pour présenter les résultats de notre travail, nous adopterons le plan suivant :

Chapitre I : Synthèse des dihydro-1,2 naphthalènes substitués en -1 en série racémique.

Chapitre II : Synthèse des alkyl-1 dihydro-1,2 naphthalènes optiquement actifs.

Chapitre III : Synthèse des diarylnitrilimines et cycloaddition sur les dihydro-1,2 naphthalènes substitués en 1

Chapitre IV : Etude de la stéréosélectivité ou spécificité de l'approche des deux réactifs.

Analyse conformationnelle des cycloadduits.

B I B L I O G R A P H I E

- - - - -

- 1.- R.HUISGEN, M.SEIDEL, G.WALLBILICH et H.KNUPFER, *Tetrahedron*, 1962 17, 3
- 2.- R.HUISGEN, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1965, p.3431
- 3.- R.HUISGEN, *Angew.Chem., Intern.Ed.*, 1963, 12, 565
- 4.- R.HUISGEN, *Helv.Chim.Acta*, 1967, 50, 2421
- 5.- R.HUISGEN, H.KNUPFER, R.SUSTMANN et G.WALLBILICH, *Chem.Ber.*, 1967, 100, 1580
- 6.- R.HUISGEN, R.SUSTMANN, G.WALLBILICH, V.WEBERNDORFER, J.S.CLOVIS et A.ECKELL *Chem.Ber.*, 1967, 100, 1593 et 2192
- 7.- R.A.FIRESTONE, *J.Org.Chem.*, 1968, 32, 2285
- 8.- R.A.FIRESTONE, *J.Chem.Soc. (A)*, 1970, 1570
- 9.- R.HUISGEN, *J.Org.Chem.*, 1976, 41, 403
- 10.- R.B.WOODWARD et R.HOFFMANN, *Angew. Chem., Intern.Ed.*, 1969, 8, 781
- 11.- J.BASTIDE, N.EL GHANDOUR et O.HENRI-ROUSSEAU, *Tetrahedron Letters*, 1972, 4225; *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1973, 2290
- 12.- K.N.HOUK, J.SIMS, K.E.DUKE, R.W.STOZIER et J.K.GEORGE, *J.Am.Chem.Soc.* 1973, 95, 7287
- 13.- K.N.HOUK, J.SIMS, C.R.WATTS et J.L.LUSKUS, *J.Am.Chem.Soc.*, 1973, 95, 7301
- 14 K.BAST, M.CHRISTL, R.HUISGEN et W.MACK, *Chem.Ber.*, 1973, 106, 7301
- 15.- M.CHRISTL et R.HUISGEN, *Chem.Ber.*, 1973, 106, 3345
- 16.- R.GRÉE, F.TONNARD et R.CARRIÉ, *Tetrahedron Letters*, 1973, 435 *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1975, 1325 et *Tetrahedron* 1976, 32, 675
- 17.- R.GRÉE, Thèse Doctorat ès Sciences Physiques, Rennes, 1975
- 18.- J.MARTELLI, Thèse Doctorat ès Sciences Physiques, Rennes, 1976
- 19.- K.ALDER et G.STEIN, *Liebigs Ann.Chem.* 1931, 485, 211, 223; *Liebigs Ann.Chem.*, 1933, 501, 1; *Liebigs Ann.Chem.*, 1935, 515, 165, 185
- 20.- R.HUISGEN, R.GRASHEY et J.SAVER in S.PATAI, "The Chemistry of Alkenes", Interscience New-York, 1964, 739
- 21.- R.FLEISHMANN, Ph.D.Thesis, Universität, München, 1957
- 22.- S.Mc LEAN et D.M.FINDLAY, *Tetrahedron Letters*, 1969, 2219 *D.M.FINDLAY, M.L.ROY et S. Mc LEAN, Can.J.Chem.*, 1972, 50, 3186
- 23.- R.LAZAR, F.G.COCU et N.BARBULESCU, *Revue Roumaine de chimie*, 1969, 20, 3
- 24.- H.TANIGUCHI, T.IKEDA, Y.YOSHIDA et E.IMOTO, *Chemistry Letters*, 1976, 1139; H.TANIGUCHI, Y.YOSHIDA et E.IMOTO, *Bull.Chem.Soc., Jpn*, 1977, 50, 2694 et 3335
- 25.- P.V.ALSTON et R.M.OTTENBRITE, *J.Org.Chem.*, 1975, 40, 1111; *J.Heterocyclic Chem.*, 1977, 14, 1443
- 26.- G.BAILO, P.CARAMELLA, G.CELLERINO, A.GAMBA INVERNIZZI et P.GRONANGER, *Gazz.Chim.Ital.*, 1973, 103, 47
- 27.- P.CARAMELLA, P.FRATTINI et P.GRONANGER, *Tetrahedron Letters*, 1971, 3817
- 28.- P.CARAMELLA et G.CELLERINO, *Tetrahedron Letters*, 1974, 229

- 29.- P.BELTRAME, P.L.BELTRAME, P.CARAMELLA, G.CELLERINO et R.FANTECHI, *Tetrahedron Letters*, 1975, 3543
- 30.- E.J.Mc ALDUFF, P.CARAMELLA et K.N.HOUK, *J.Am.Chem.Soc.*, 1978, 100, 105
- 31.- J.VEBREL, E.CERUTTI et R.CARRIÉ, *C.R.Acad.Sc.* 1979, 228, 265
- 32.- J.VEBREL, E.CERUTTI et R.CARRIÉ, *C.R.Acad.Sc.*, 1979, 288, 351
- 33.- J.VEBREL, E.CERUTTI et R.CARRIÉ, *C.R.Acad.Sc.*, 1979, 288, 363
- 34.- J.P.GIBERT, R.JACQUIER, C.PETRUS et F.PETRUS, *Tetrahedron Letters*, 1974, 755
- 35.- C.ASPISI, J.P.GIBERT, C.PETRUS et F.PETRUS *J.Heterocyclic Chem.* 1976, 13, 1169
- 36.- C.ASPISI, C.PETRUS et F.PETRUS, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1974, p.1479
- 37.- C.ASPISI, J.P.GIBERT, C.PETRUS et F.PETRUS, *J.Heterocyclic Chem.* 1977, 14, 253
- 38.- J.P.GIBERT, R.JAQUIER et C.PETRUS, *J.Heterocyclic Chem.*, 1976, 13, 1173
- 39.- J.P.GIBERT, C.PETRUS et F.PETRUS, *J.Chem.Research*, 1978 (M), 2101
- 40.- R.D.GAREEV, G.M.LOGINOVA et A.N.PUDOVNIK, *Zh. Obshch.Khim.*, 1979, 49, 493
- 41.- R.D.GAREEV et A.N.PUDOVNIK, *Zh.Obshch.Khim.*, 1979, 49, 728
- 42.- F.TEXTIER et R.CARRIE, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 1974, p.310
- 43.- M.JOUCLA, Thèse 3° cycle, Rennes, 1972
- 44.- A.R.KATRITZKY et divers collaborateurs
J.Chem.Soc.Perkin Trans.1, 1979, 408-441 (plusieurs mémoires)
N.DENNIS, A.R.KATRITZKY et Y.TAKEUCHI, *Angew.Chem.Int.Ed.*, 1976, 15, 1
- 45.- A.VASELLA, *Helv.Chim.Acta*, 1977, 60, 426
- 46.- A.VASELLA, *Helv.Chim.Acta*, 1977, 60, 1273
- 47.- P.BERNET et A.VASELLA, *Helv.Chim.Acta*, 1979, 62, 2400
- 48.- C.BELZECKI et I.PAUFIL, *J.Org.Chem.*, 1979, 44, 1212
- 49.- A.PADWA, *Angew.Chem.Intern.Ed.*, 1976, 15, 123
- 50.- W.OPPOLZER et M.PETRZILKA, *Helv.Chim.Acta*, 1978, 61, 2755,
J.Am.Chem.Soc., 1976, 98, 6722
- 51.- J.J.TUFARIELLO, G.B.MULLEN, J.J.TEGELER, E.J.TRYBULSKI, SHIN CHUN WONG et S.ALI ASROF, *J.Am.Chem.Soc.*, 1979, 101, 2435
- 52.- T.SASAKI, K.MINAMOTO T.SUZUKI et T.SUGIURA, *J.Org.Chem.*, 1979, 44, 1424
- 53.- T.SASAKI, S.EGUCHI et T.SUZUKI, *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 1979, 506
- 54.- G.SCHMITT et B.LAUDE, *Tetrahedron Letters*, 1978, p.3727
- 55.- LE QUOC KHANH et B.LAUDE, *C.R.Acad.Sc.*, 1973, 276, 109
- 56.- M.SOUFIAOUI, B.LAUDE et J.ARRIAU, *J.Heterocyclic Chem.*, 1977, 14, 1183
- 57.- M.SOUFIAOUI, Thèse de Doctorat ès Sc.Physiques, Besançon, 1978
- 58.- B.F.BONINI, G.MACCAGNANI et G.MAZZANTI, L.THISS, G.E.VEEENSTRA et B.ZWANENBURG, *J.Chem.Soc.Perkin I*, 1978, 1218
- 59.- H.J.CALLOT et C.BENEZRA, *Can.J.Chem.*, 1972, 50, 1078
- 60.- N.GURUDATA, C.BENEZRA et H.COHEEN, *Can.J.Chem.*, 1973, 51, 1142
- 61.- H.COHEEN et C.BENEZRA, *Can.J.Chem.*, 1974, 52, 66

chapitre I

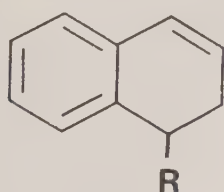
SYNTHESE DES DIHYDRO-1,2 NAPHTALENES SUBSTITUES EN -1 EN SERIE RACEMIQUE

L'un de nos objectifs est l'étude de la cycloaddition dipolaire-1,3 en série optiquement active.

Il nécessite donc la synthèse de dipolarophiles optiquement actifs. Mais il est clair que l'étude du comportement réactionnel de la série racémique en cycloaddition dipolaire-1,3 nous renseignera sur le déroulement stéréochimique de la réaction.

Nous avons donc cherché une méthode générale de préparation des dipolarophiles qui, au cours d'une des étapes intermédiaires, présente la possibilité d'un dédoublement afin d'accéder aux substances optiquement actives et de configuration absolue certaine.

Les préparations en série active seront présentées ultérieurement et le présent chapitre rend compte des différentes étapes de la synthèse en série racémique des dihydro-1,2 naphthalènes substitués en -1.



7

7a

R = CH₃

7 b

R = C₂H₅

7c

R = isopropyle

7d

R = tertbutyle

7e

R = phényle

Rappels bibliographiques

Tous ces composés ont déjà été signalés dans la littérature; mais aucune mention n'est faite de leur éventuel dédoublement.

Ainsi, la pyrolyse du phényl-1 pentadiène-1,3 en phase gazeuse à 450°C donne 60% de méthyl-1 dihydro-1,2 naphtalène 7a et 6 % de méthyl-1 naphtalène (1) et le même traitement appliqué au trans,trans diphényl-1,4 butadiène-1,3 conduit à un mélange contenant 45 % de phényl-1 dihydro-1,2 naphtalène 7e (1).

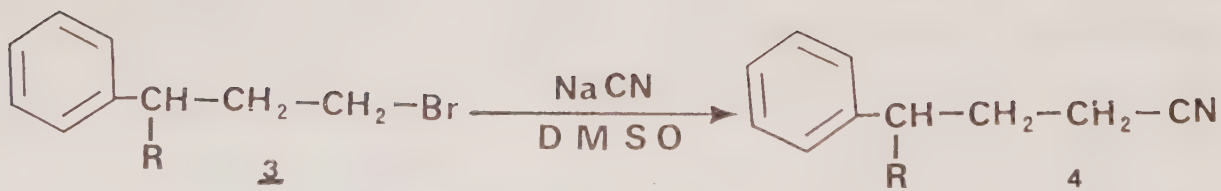
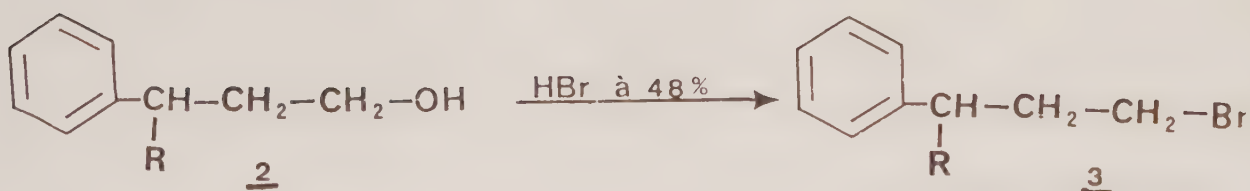
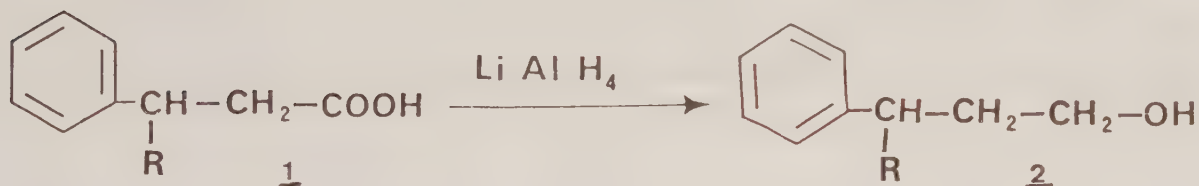
Ce dernier composé se forme aussi au sein du mélange réactionnel résultant de la dimérisation (ou de la polymérisation) du styrène à 130°C (23). D'autres chercheurs ont mis en évidence la formation de l'éthyl-1 dihydro-1,2 naphtalène 7b dans la réaction d'un sel alcalin avec le naphtalène dans le T.H.F. (4, 5).

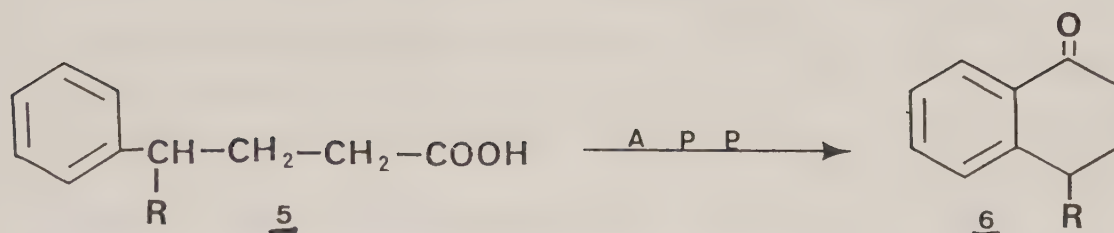
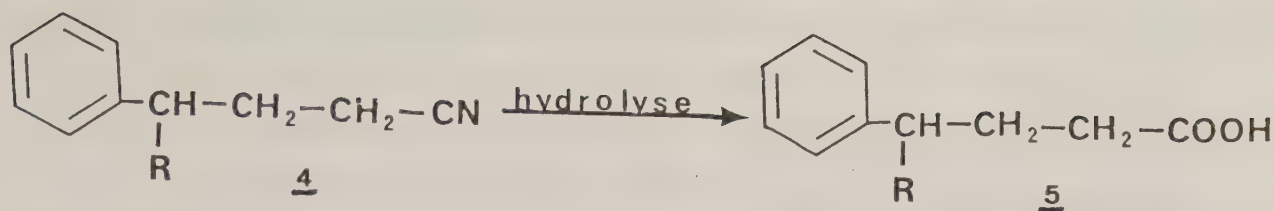
Enfin la réduction électrochimique du naphthalène dans le D.M.F./T.B.A.I. en présence d'un excès de chlorure d'isopropyle conduit à la formation d'un mélange de produits dont l'isopropyl-1 dihydro-1,2 naphthalène 7c (6) .

Dans les mêmes conditions et en remplaçant le chlorure d'isopropyle par le chlorure de tertbutyle on peut accéder au composé 7d (6). En fait, toutes ces réactions ne conduisent pas de façon univoque aux composés 7 qui sont souvent des produits secondaires.

Seuls HEIMGARTNER et coll. (7) préparent de façon univoque les substances 7a et 7b par réduction des α -tétralones correspondantes et déshydratation des alcools obtenus.

C'est cette dernière réaction qui sera utilisée ici et l'ensemble de la séquence réactionnelle choisie est la suivante :





La première opération consiste donc en la préparation des divers acides 1.

I.1 SYNTHÈSE DES ACIDES PHENYL-3 ALKYL-3 PROPANOÏQUES (1a à 1d) ET DE L'ACIDE DIPHENYL-3,3 PROPANOÏQUE 1e

I.1.1 Rappels bibliographiques

L'acide phényl-3 butyrique 1a a déjà été préparé par EIJKMAN (8), MARVEL et coll. (9) ont par la suite modifié les conditions opératoires.

Dans une série de réactions, ANSELL et WHITFIELD (10) ont fait réagir les acides n-penténoïques avec le benzène en présence de chlorure d'aluminium (11).

Dans ces conditions l'acide pentène-2 oïque par exemple donne, outre l'acide phényl-3 pentanoïque 1b, la méthyl-4 tétralone-1, l'éthyl-3 indanone, etc... L'hydrogénation de l'acide β-éthylcinnamique en présence de l'oxyde de platine (12), l'addition de l'acide cinnamique sur un halogène d'éthylmagnésium sont d'autres voies de synthèses de 1b (13).

L'acide phényl-3 méthyl-4 pentanoïque 1c a été synthétisé pour la première fois par hydrogénation catalytique de l'acide phényl-3 méthyl-4 pentène-2 oïque (14).

L'hydrolyse de l'ester méthylique de l'acide phényl-2 méthyl-3 butyrique par l'hydroxyde de potassium en solution dans le diéthylène-glycol (15) et la condensation de l'acide méthyl-4 pentène-2 oïque avec

le benzène en présence de chlorure d'aluminium permettent également d'accéder à 1c (16). L'oxydation par le permanganate de potassium de la cétone obtenue par condensation du chlorure de tertbutylmagnésium sur la dibenzalacétone a permis à KOELSCH (17) d'isoler l'acide phényl-3, diméthyl-4,4 pentanoïque 1d.

TSATSAS (18) a obtenu ce composé par hydrogénation catalytique du phényl-3 diméthyl-4,4 pentène-2 oïque.

L'acide R (+) 1d a été obtenu par carbonatation du R(+) phényl-2 diméthyl-3,3 chloro-1 butane (19).

LIBERMANN et HARTMANN (20, 21) ont traité l'acide cis et trans cinnamique par le phénol, le benzène et le m-xylène en présence d'acide sulfurique concentré. Dans ces réactions le groupement aryle s'additionne au carbone-β de l'acide.

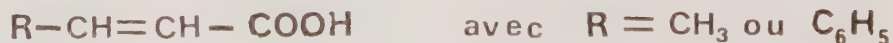
KARSTEN (22) a obtenu le même résultat avec le toluène; EIJKMAN (8, 23) a mené une étude systématique des réactions de divers acides et lactones insaturés avec le benzène en présence de chlorure d'aluminium : il obtient l'acide diphényl-3,3 propionique 1e à partir de l'acide cinnamique et du benzène.

Ce résultat a été confirmé par plusieurs auteurs (24, 25, 26, 27). Il est important de noter que l'obtention de l'acide 1e par cette méthode n'a lieu que dans des conditions précises de température et de proportions du catalyseur.

En faisant varier ces conditions, MARCUSSON (28) a observé un empêchement de condensation du benzène avec les acides ayant une double liaison adjacente au groupement carboxylique.

I.1.2 Résultats

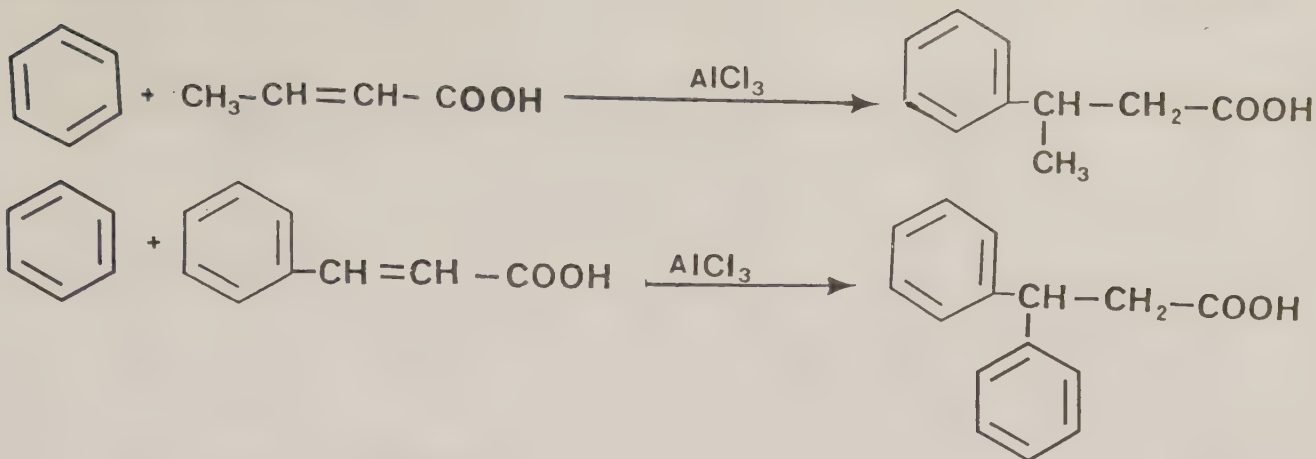
Tenant compte de ces observations, nous avons préparé les composés 1 par deux méthodes ayant pour point commun le réactif de départ, c'est-à-dire l'acide α, β insaturé :



La première méthode fait appel à la condensation de FRIEDEL et CRAFT; elle se fait en présence de chlorure d'aluminium.

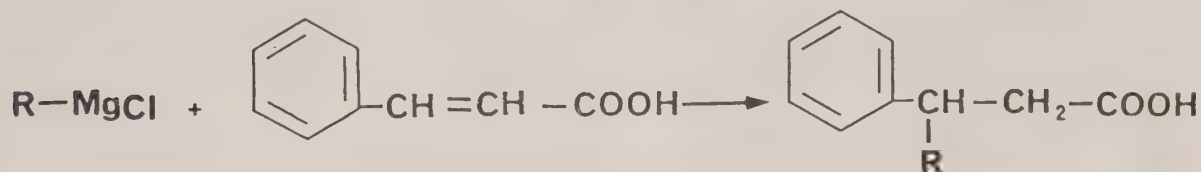
Elle a été appliquée pour synthétiser les composés 1a et 1e selon les modes opératoires décrits par MARVEL et coll. (9) et par PFEIFFER et WAAL (24).

Les réactions peuvent se résumer comme suit :



La deuxième méthode fait appel aux réactifs de GRIGNARD que l'on fait réagir avec l'acide cinnamique en solution dans l'éther éthylique anhydre sous courant d'azote (29) et (12).

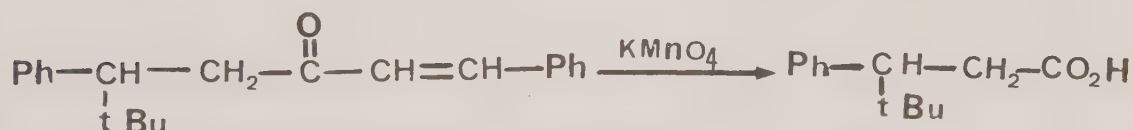
Elle a été appliquée pour accéder aux composés 1 b et 1 c.



R = éthyle, isopropyle

Etant donné que l'acide cinnamique n'est que partiellement soluble dans l'éther, nous l'avons dissout dans le T.H.F. anhydre. En procédant de cette manière, nous avons observé une sensible amélioration du rendement.

La préparation de l'acide 1 d (R = tBu) a été effectuée en appliquant la méthode de KOELSCH (17). Elle consiste à traiter la dibenzalacétone par le chlorure de terbutylmagnésium en milieu éther anhydre. Le composé obtenu est ensuite oxydé par le permanganate de potassium pour conduire à 1 d.



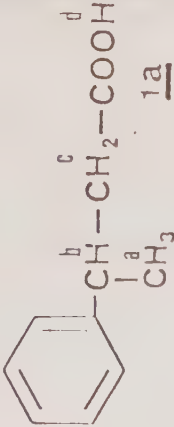
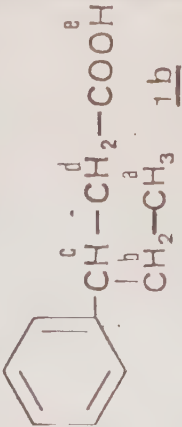
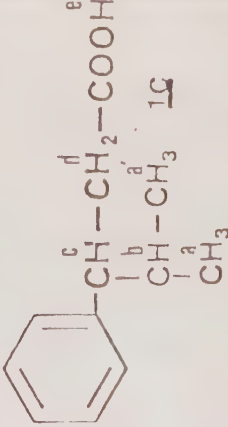
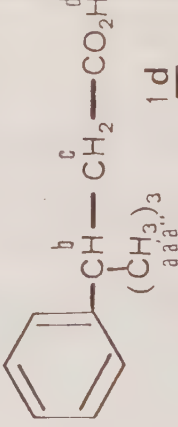
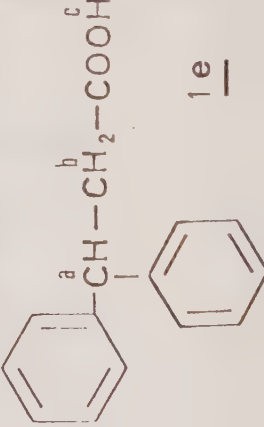
Malheureusement, malgré de multiples essais, nous n'avons pas réussi à obtenir suffisamment de produit 1 d pour l'engager dans la suite des réactions et nous cherchons une meilleure voie d'accès à cet acide.

Tous ces composés ont été purifiés par distillation sous vide sauf 1 e qui a été recristallisé dans l'éthanol.

L'ensemble des résultats est consigné dans le tableau I.

TABLEAU I

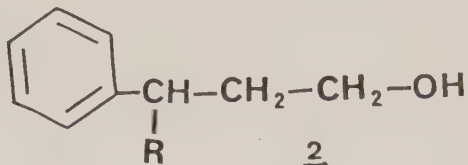
CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES PRODUITS 1

COMPOSES	Rdt %	Eb°C/mm Hg F°C	I R cm ⁻¹	δ ppm	R M N J Hz
 1a	90	133-4/2,5	ν(OH) 2400-3400 ν(C=O) 1705 ν(C=C) Arom. 1000 et 1495	a : 1,3 (d) b : 3,15 (m) c : 2,5-2,65 (m) d : 10,95 (s) Arom. : 7,1 (s)	H _a - H _b = 7,5
 1b	62	124-5/ 60-61	ν(OH) 2400-3400 ν(C=O) 1685 ν(C=C) Arom. 1600 et 1490	a : 0,75 (t) b : 2,85 (m) d : 2,45-2,7 (m) c : 4,1 (m) e : 10,8 (s) Arom. : 7,1 (m)	H _a - H _b = 7,5
 1c	63	144-6/4	ν(OH) 2400-3400 ν(C=O) 1710 ν(C=C) Arom. 1600 et 1495	a : 0,7 (d) a' : 0,9 (d) b : 1,77 (m) c-d : 2,5-3 (m) e : 11,2 (s) Arom. : 7,05 (m)	H _a - H _b = 7 Ha' - H _b = 7
 1d	—	114-116	ν(OH) 2400-3400 ν(C=O) 1710 ν(C=C) Arom. 1600 et 1490	a' a'' : 0,85 (s) b c : 2,55-3,05 (m) d : 10,6 (s) Arom. : 7,10 (m)	
 1e	92	154,5-6	ν(OH) 2400-3400 ν(C=O) 1705 ν(C=C) Arom. 1600 et 1495	b : 2,9 (d) a : 4,3 (t) c : 11,7 (s) Arom. : 7,1 (m) * solvant CCl ₄	H _a - H _b = 8 H _b - H _a = 8

I.2 REDUCTION DES ACIDES 1; OBTENTION DES PHENYL-3 ALKYL-3

PROPANOLS-1 2a à 2c et DU DIPHENYL-3,3 PROPANOL-1 2e.

Soumis à l'action de LiAlH_4 , les acides 1 donnent les alcools correspondants 2.



I.2.1 Rappels bibliographiques.

L'acide R(-) 1a a été réduit en R(-) phényl-3 pentanol-1 2a par le tétrahydroaluminate de lithium (30). Pour leur part, KAGAN et coll. ont réduit l'acide S(+) en S(+) 2a (31).

Signalons toutefois que LEVENE et MARKER (32) ont été les premiers à isoler un inverse optique de cet alcool; leurs résultats paraissent toutefois erronés.

La réduction de l'acide R(-) phényl-3 pentanoïque 1b a donné l'alcool S(+) phényl-3 pentanol-1 2b (33) (34).

Le phényl-3 méthyl-4 pentanol 2c a été obtenu par réduction de 1c par le tétrahydroaluminate de lithium (16).

Deux méthodes ont été utilisées pour accéder au composé 2e:

- la réduction de l'acide 1e ou de son chlorure d'acide par le tétrahydroaluminate de sodium dans le T.H.F. ou par le tétrahydroaluminate de lithium dans l'éther (35, 36).

- la réduction par le sodium et l'alcool ou par $\text{NaBH}_4 - \text{AlCl}_3$ de l'ester éthylique de l'acide 1e (37, 38, 39).

I.2.2. Résultats

Utilisant les données précédentes, nous avons repris la méthode de réduction des acides 1 par le tétrahydroaluminate de lithium en suspension dans l'éther anhydre.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau II.

TAB^{LEAU} II

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES PRODUITS 2

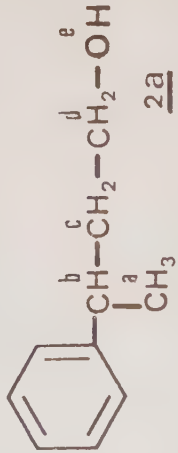
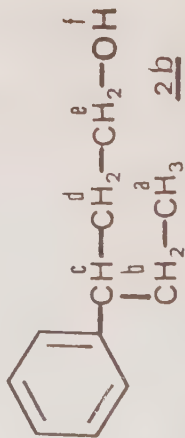
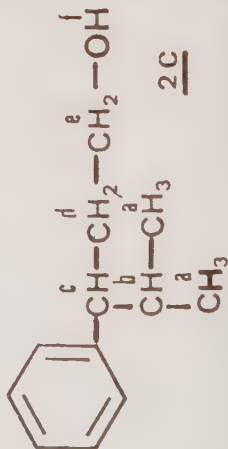
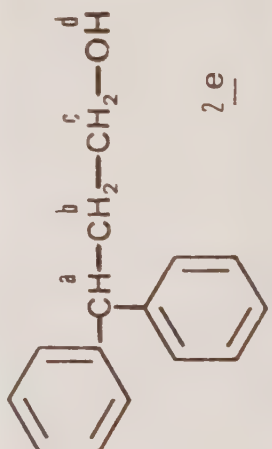
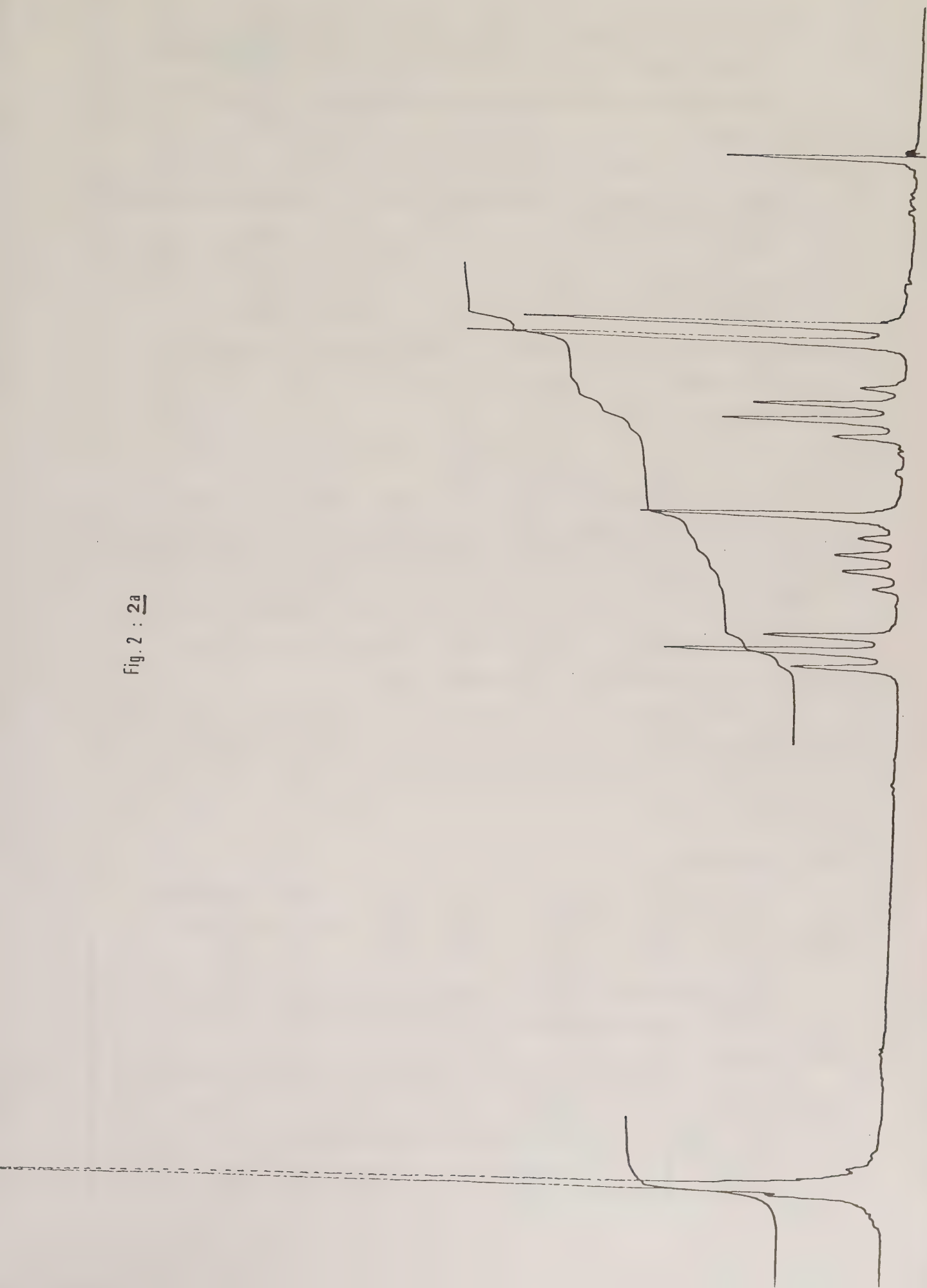
COMPOSES	Rdt %	Eb°C/mm Hg F°C	n _D	I R cm ⁻¹	δ ppm	R M N J Hz
	92	96 - 98/3	n _D ²⁵ : 1,5186	ν(OH) 3350 et 1050 ν(C=C)Arom. 1600	a : 1,35 (d) c : 1,75 (q) e : 2,5 (s) b : 2,8 (q) d : 3,4 (t) Arom.:7,1 (m)	H _a - H _b = 7,5 H _c - H _b = 7,5 H _b - H _a = 7,5 H _d - H _c = 7,5
	87	98 - 100/0,1	n _D ^{28,2} : 1,5120	ν(OH) 3340 1050 ν(C=C)Arom. 1600	a : 0,75 (t) c : 2,4 (m) e : 3,4 (t) f d b : 1,37-2,05 (m) Arom.:7,1 (m)	H _a - H _b = 7,5 H _e - H _d = 7,5
	87	129 - 30/4	n _D ²¹ : 1,5145	ν(OH) 3360 1050 ν(C=C)Arom. 1600	a : 0,7 (d) a' : 0,95 (d) e : 3,35 (p) d c b f : 1,5-3,6 (m) Arom.:7 (m)	H _a - H _b = 7 H _{a'} - H _b = 7 H _e - H _d = 7
	86	185/10	n _D ²¹ = 1,5822	ν(OH) 3340 1050 ν(C=C) Arom. 1600	a : 4 (t) b : 2-2,5(m) c : 3,7 (t) d : 2,66 (s) Arom.:7,1 (m)	H _a - H _b = 8 H _c - H _b = 7,5

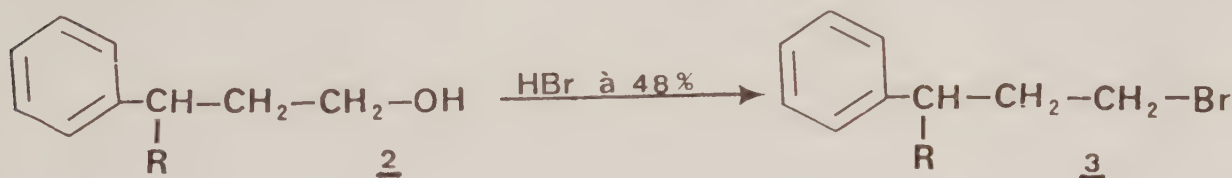
Fig. 2 : 2a



I.3 HALOGENATION DES COMPOSES 2; OBTENTION DES PHENYL-3 ALKYL-3

BROMO-1 PROPANE (3a à 3c) et DU DIPHENYL-3,3 BROMO-1 PROPANE 3e.

Par action d'acide bromhydrique azéotropique, les alcools 2 donnent un dérivé bromé.



I.3.1 Rappels bibliographiques

LEVENE et MARKER (32) ont isolé le (-) phényl-3 bromo-1 butane 3a en soumettant le composé (-) 2a à l'action du tribromure de phosphore. Partant de l'antipode dextrogyre, KAGAN et coll. (31) ont préparé 3a de configuration S(+).

En faisant réagir l'acide bromhydrique gazeux en excès avec 2b à 130°C, LEVY a isolé le composé 3b (40).

Au voisinage de 0°C, l'alcool 2c a été halogéné par le tribromure de phosphore pour donner le phényl-3 méthyl-4 bromo-1 pentane 3c (16). Au cours de leurs essais, FEL'DMAN et VINOKUROVA (36, 38) ont synthétisé le diphényl-3,3 bromo-1 propane 3e par action du tribromure de phosphore ou de l'acide bromhydrique. Si la structure et les propriétés du composé obtenu sont identiques, le rendement est nettement supérieur quand on emploie l'acide bromhydrique azéotropique à 48 %.

D'autres auteurs (37) ont également fait réagir l'acide bromhydrique sur le composé 2e mais en utilisant une technique opératoire différente de celle des auteurs cités ci-dessus; ils obtiennent le même rendement.

I.3.2 Résultats

C'est naturellement par action directe de l'acide bromhydrique sur les composés 2 que nous avons effectué nos synthèses d'halogénoalcanes.

La méthode de FEL'DMAN et VINOKUROVA a été appliquée. Elle consiste à chauffer à reflux le mélange alcool-acide bromhydrique à 100°C pendant 6 heures.

Après traitement habituel, les produits sont ensuite purifiés par distillation ou recristallisation.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau III.

TABLEAU III

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES PRODUITS 3

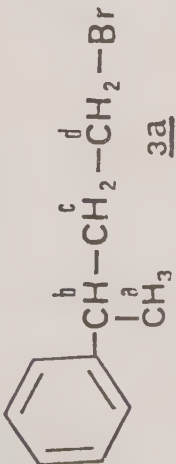
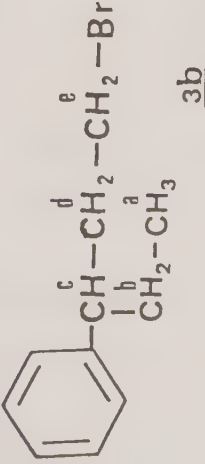
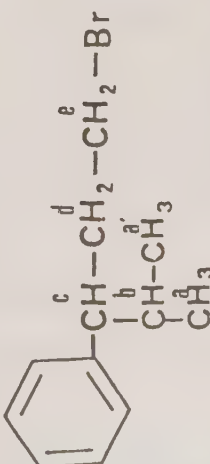
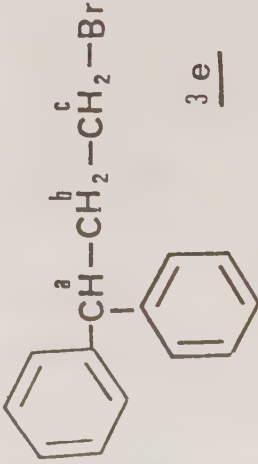
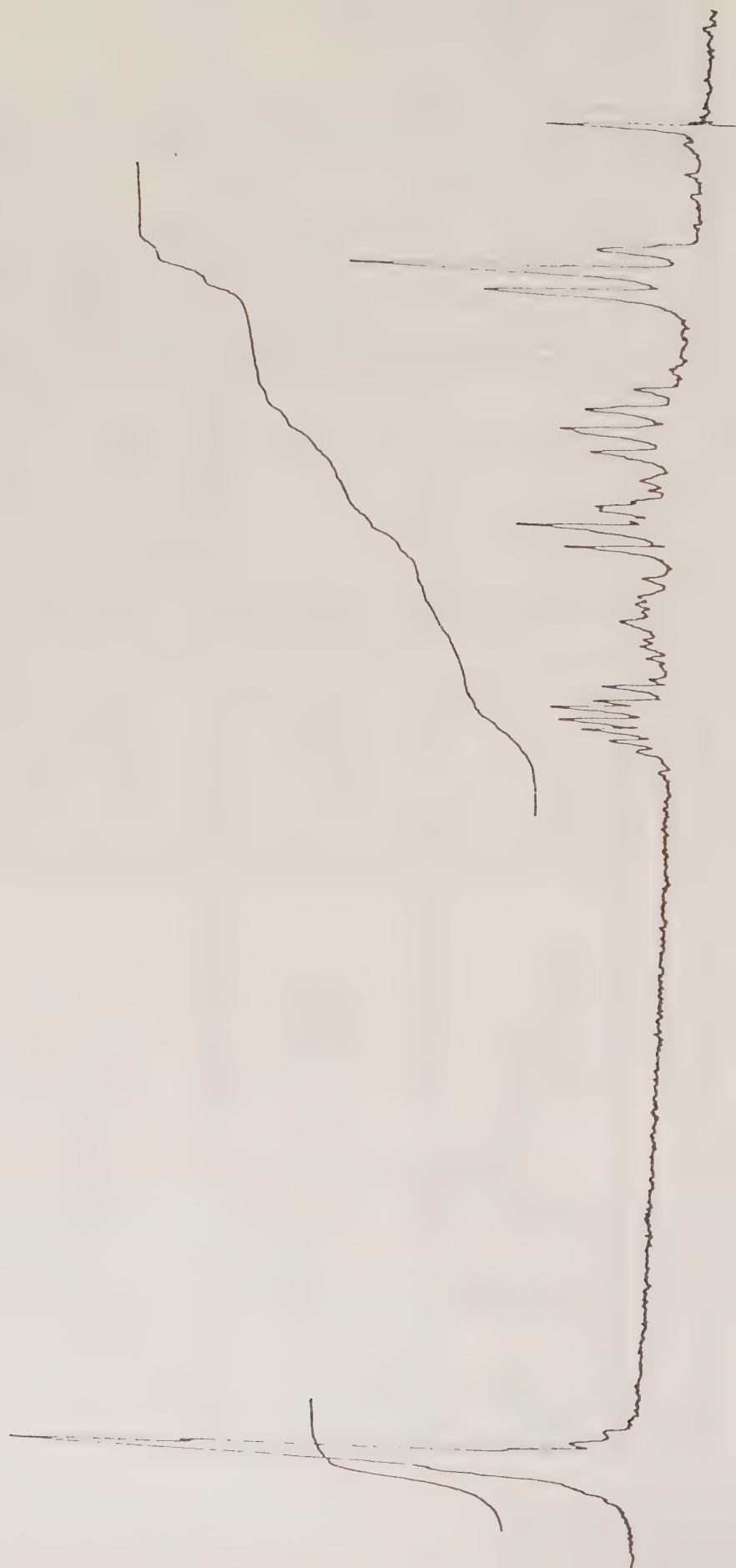
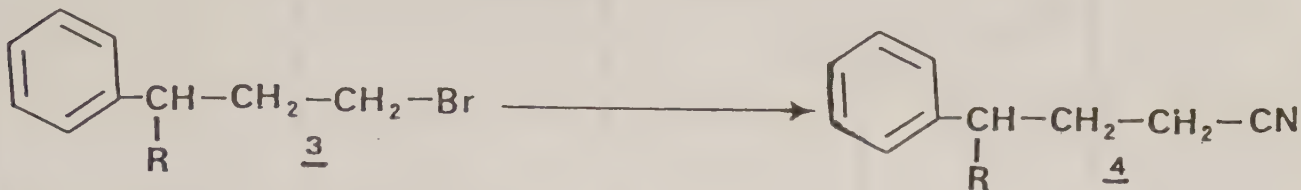
COMPOSES	Rdt %	Eb°C/mm Hg F°C	n _D	R M N	
				δ ppm	J z
	91	104-6/7	²⁵ n _D : 1,5350	a : 1,2 (d) b : 2,9 (m) c : 2,05 (q) d : 3,2 (dt) Arom.: 7,2 (m)	H _a - H _b = 7,5 H _b - H _c = 7,5 "simplicité décevante" H _c - H _d = 7,5
	90	102-4/0,015	-	a : 0,75 (t) e : 3,2 (m) b : 1,6 (dq) c : 2,6 (m) d : 1,8-2,5 (m) Arom.: 7,1 (m)	H _a - H _b = 7,5 H _b - H _c = 7,5
	94	100-2/3	^{20,4} n _D : 1,5276	a : 0,9 (d) a' : 1 (d) b c d e : 1,7-3,5 (m) Arom.: 7,1 (m)	H _a - H _b = 7 H _a ' - H _b = 7
	89	46	-	c : 2,5 (d q) b : 3,3 (m) a : 4,2 (t) Arom.: 7-7,45 (m)	H _b - H _c = 7,5 H _a - H _b = 7,5

Fig. 3: 3 b



I.4 SYNTHÈSE DES NITRILES : OBTENTION DES PHENYL-4 ALKYL-4 BUTYRONITRILES
(4a à 4c) ET DU DIPHENYL-4,4 BUTYRONITRILE 4e

Les nitriles peuvent être obtenus par action du cyanure de potassium ou de sodium sur les dérivés halogénés.



I.4.1 Rappels bibliographiques

NEWMAN et coll. (4) ont montré que l'aldéhyde produit par cyano-éthylation de l' α -phénylpropionaldéhyde peut être décarbonylé entre 190 et 240°C en présence de Pd-C pour donner le γ -phénylvaléronitrile 4a.

Le traitement du composé 3b par le cyanure de sodium dans l'alcool a permis à LEVY (40) d'obtenir le composé 4b.

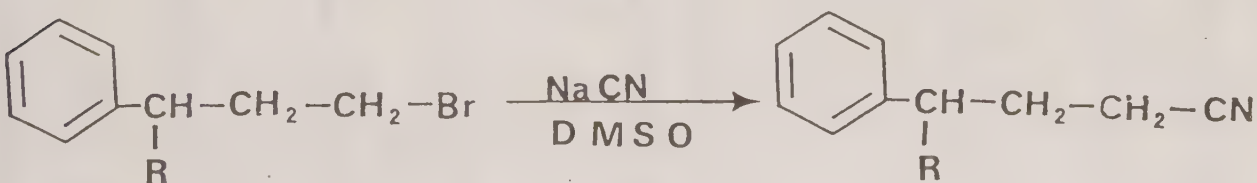
Le phényl-4 méthyl-5 hexanonitrile 4c a été obtenu par l'hydrogénation catalytique du nitrile oléfinique correspondant (42).

Le nitrile 4e est préparé soit par condensation du trichloro- γ,γ,γ , butyronitrile avec le benzène en présence de chlorure d'aluminium (43) soit par cyanoéthylation radicalaire du diphenylméthane avec le propène nitrile en présence de peroxyde de tertbutyle entre 200 et 300°C dans un autoclave (44).

I.4.2 Résultats

La méthode générale de synthèse des nitriles aliphatiques préconisée par SMILEY et ARNOLD (45) a été reprise avec succès pour l'élaboration de nos composés.

En effet, la substitution d'un atome de brome par un groupement nitrile est aisée en opérant avec le cyanure de sodium dans le D.M.S.O.



Les rendements en nitriles obtenus par cette méthode sont excellents (46). Après lavage à l'eau additionnée de chlorure de sodium, le brut réactionnel est séché sur sulfate de sodium.

La purification se fait par distillation sous vide.

Seul le composé 4e est recristallisé dans l'éther de pétrole.

TABEAU IV

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES PRODUITS 4

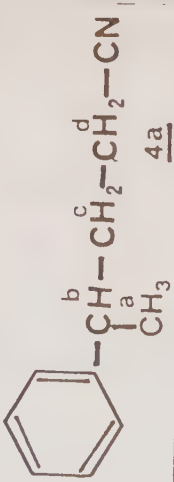
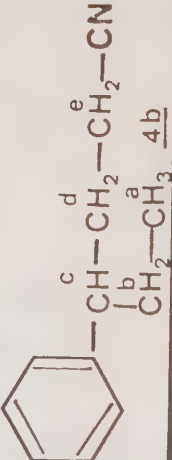
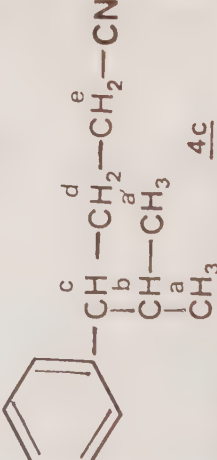
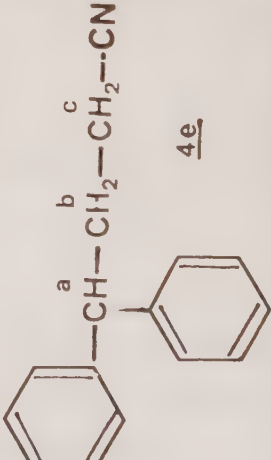
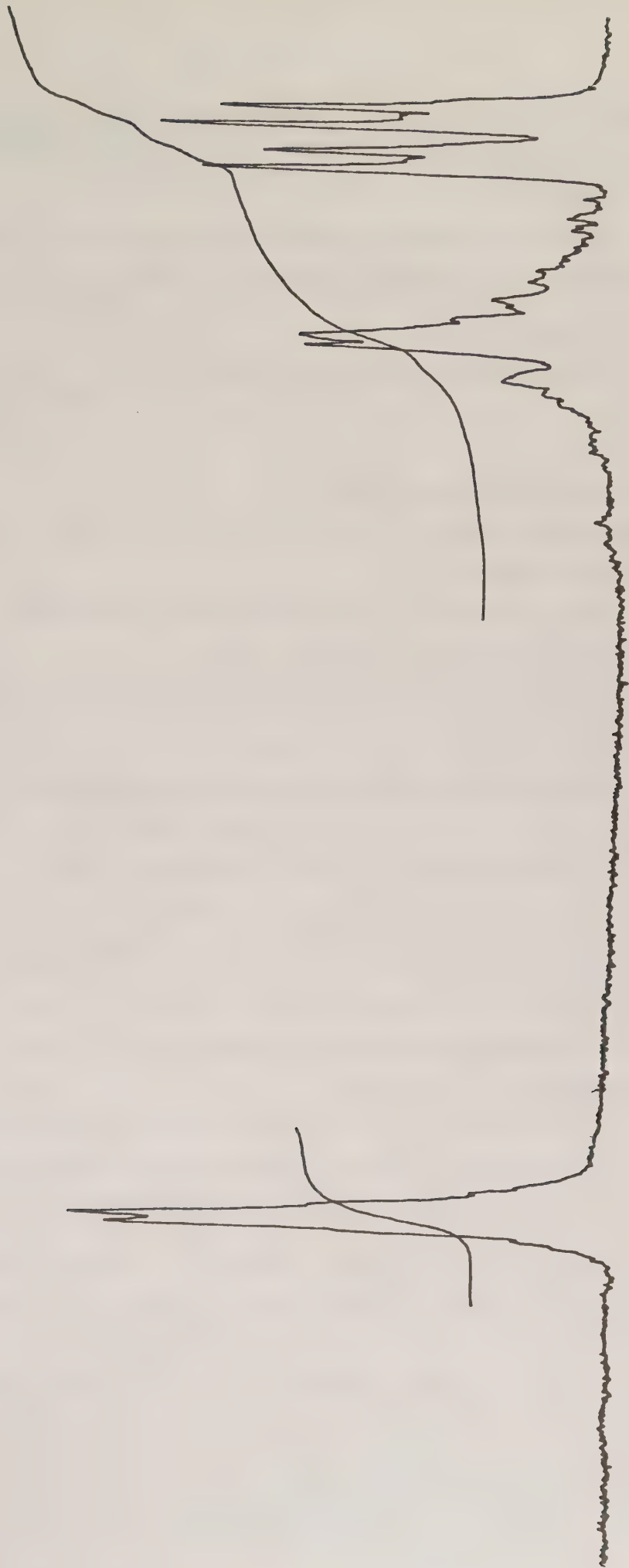
COMPOSES	Rdt %	Eb°C/mm Hg F°C	I R -1 cm	R M N	
				δ ppm	J Hz
	95	107 - 9/2	ν(C≡N) 2245 2245	a : 1,25 (d) b : 2,75 (m) c d : 1,75-2,25 (m) Arom.: 7,15 (m)	H _a - H _b = 7 H _b - H _c = 7 H _b - H _d = 7
	92	118 - 20/0,5	ν(C≡N) 2260	a : 0,75 (t) c : 3,15 (m) b : 1,4 (q) d e : 1,75-2,8 (m) Arom.: 7,1 (m)	H _a - H _b = 7,5 H _b - H _c = 7,5
	94,6	140 - 2/10	ν(C≡N) 2245	a : 0,9 (d) a' : 1 (d) b c d e : 1,4-3,6 (m) Arom.: 7,1 (m)	H _a - H _b = 7 Ha' - H _b = 7
	95	50 - 1	ν(C≡N) 2260	a : 3,9 (dt) b c : 2,1-2,65 (m) Arom.: 7,1 (m)	

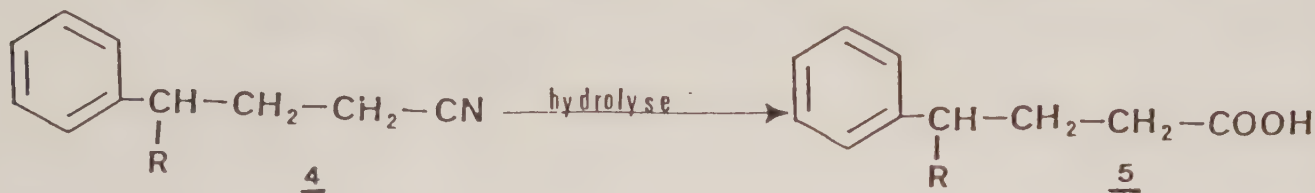
Fig.4: 4c



I.5 HYDROLYSE DES COMPOSES 4 : OBTENTION DES ACIDES PHENYL-4

ALKYL-4 BUTANOIQUES (5a à 5c) ET DE L'ACIDE DIPHENYL-4,4
BUTANOIQUE 5e .

L'action des acides minéraux ou des bases sur les nitriles est une transformation classique permettant d'accéder aux acides carboxyliques.



I.5.1 Rappels bibliographiques

En série racémique, l'acide phényl-4-pentanoïque a été synthétisé de diverses manières :

MAYER et STAMM (47) l'ont préparé par hydrogénation du sel de sodium de l'acide phényl-4 pentène-2 oïque.

EIJKMANN (23) a montré qu'en traitant l'acide allylacétique par le benzène en présence de chlorure d'aluminium on obtenait l'acide phényl-4 pentanoïque ; toutefois, son mode opératoire n'est pas précis.

KLOETZEL a préparé cet acide par hydrogénation de l'acide phényl-4 pentène-3 oïque en présence du catalyseur d'ADAMS (48).

La saponification du phényl-4 pentanoate d'éthyle a également permis à COLONGE et GRIMAUD d'obtenir l'acide 5a (49).

VON BRAUN et STUCKENSCHMIDT (50) ont hydrolysé le nitrile 4a en acide 5a. KAGAN et coll. (31) ont carbonaté le magnésien du S(+) phényl-3 bromo-1 butane. Après hydrolyse, l'acide 5a a été libéré. Dans un travail presque similaire au nôtre, LEVY (40) a préparé l'acide 5b par homologation de l'acide 2b.

La condensation de l'acide cyclobutylidène-acétique avec le benzène en présence de chlorure d'aluminium donne l'acide 5b et ses isomères (51). Engagé dans une synthèse malonique, le phényl-2 bromo-1 butane permet d'obtenir avec un faible rendement l'acide 5b (7).

Chauffé avec le malonate d'éthyle et le sodium à 70°C, le tosylate du (+) phényl-2 butanol-1 donne l'acide 5b de configuration R (52).

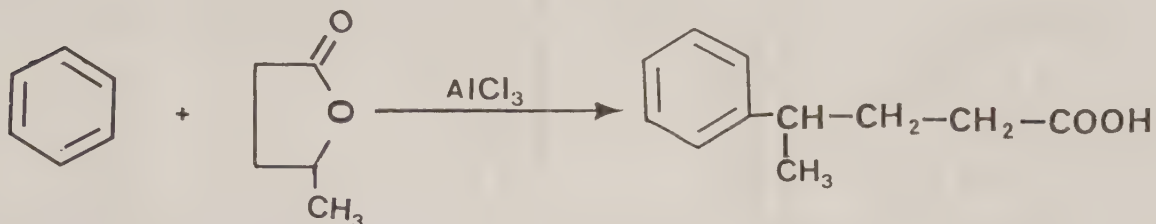
La carbonatation du magnésien de 3c, donne après hydrolyse l'acide 5c (16). WANZONEK et KOZIKOWSKI ont obtenu l'acide diphenyl-4,4 butanoïque 5e par hydrogénation d'une solution contenant l'acide diphenylvinylacétique et la γ,γ-diphenylbutyrolactone dans l'eau en présence de chromite de cuivre sous pression et à 160°C pendant deux heures (53).

QUILLET et coll. ont obtenu le composé 5e en hydrolysant le nitrile 4e en milieu acide pendant 10 heures (54).

I.5.2 Résultats

L'acide phényl-4 pentanoïque a été obtenu par deux méthodes :

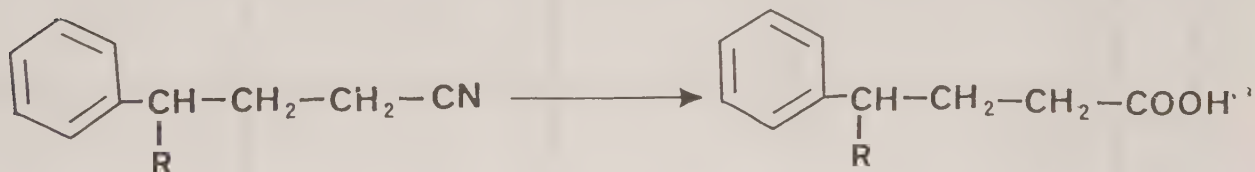
- la première est celle de CHRISTIAN (55) modifiant celle de EIJMANN (8); elle consiste à condenser la γ -valérolactone avec le benzène en présence de chlorure d'aluminium anhydre selon la réaction :



- la deuxième méthode est celle de NEWMAN (41); elle consiste à hydrolyser le nitrile par le mélange acide chlorhydrique concentré-acide acétique à reflux.

C'est également par cette méthode de synthèse que nous avons accédé à d'autres acides de cette série.

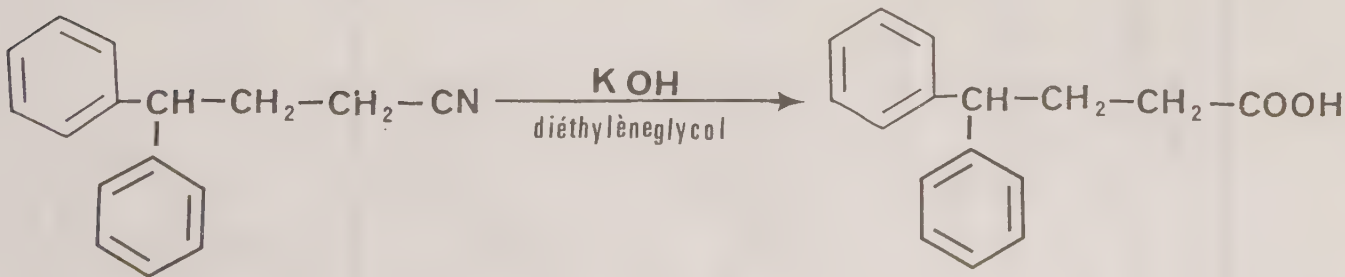
La réaction rendant compte de cette hydrolyse peut s'écrire :



R = méthyle, éthyle et isopropyle.

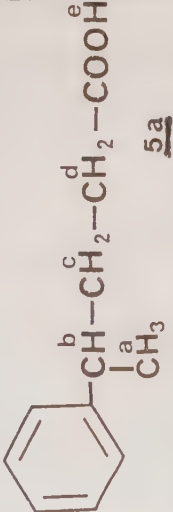
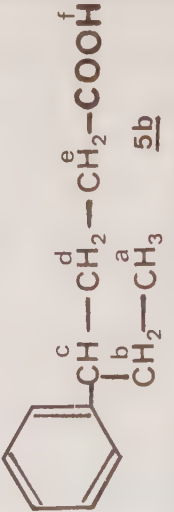
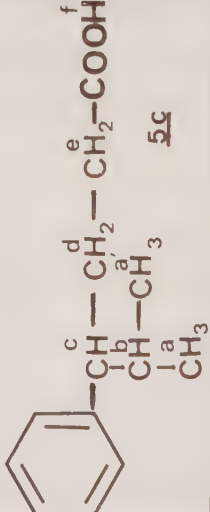
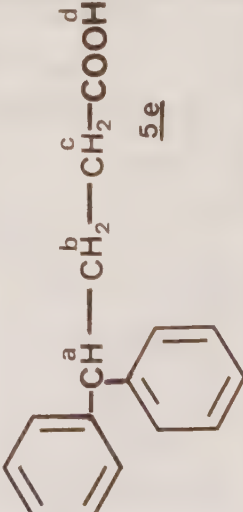
Le composé 4e a été hydrolysé en milieu basique par un procédé décrit par CRAM et coll. (15).

Le diphenyl-4,4 butyronitrile est ajouté à une solution d'hydroxyde de potassium dans le diéthylèneglycol et porté à 105°C pendant 72 heures.



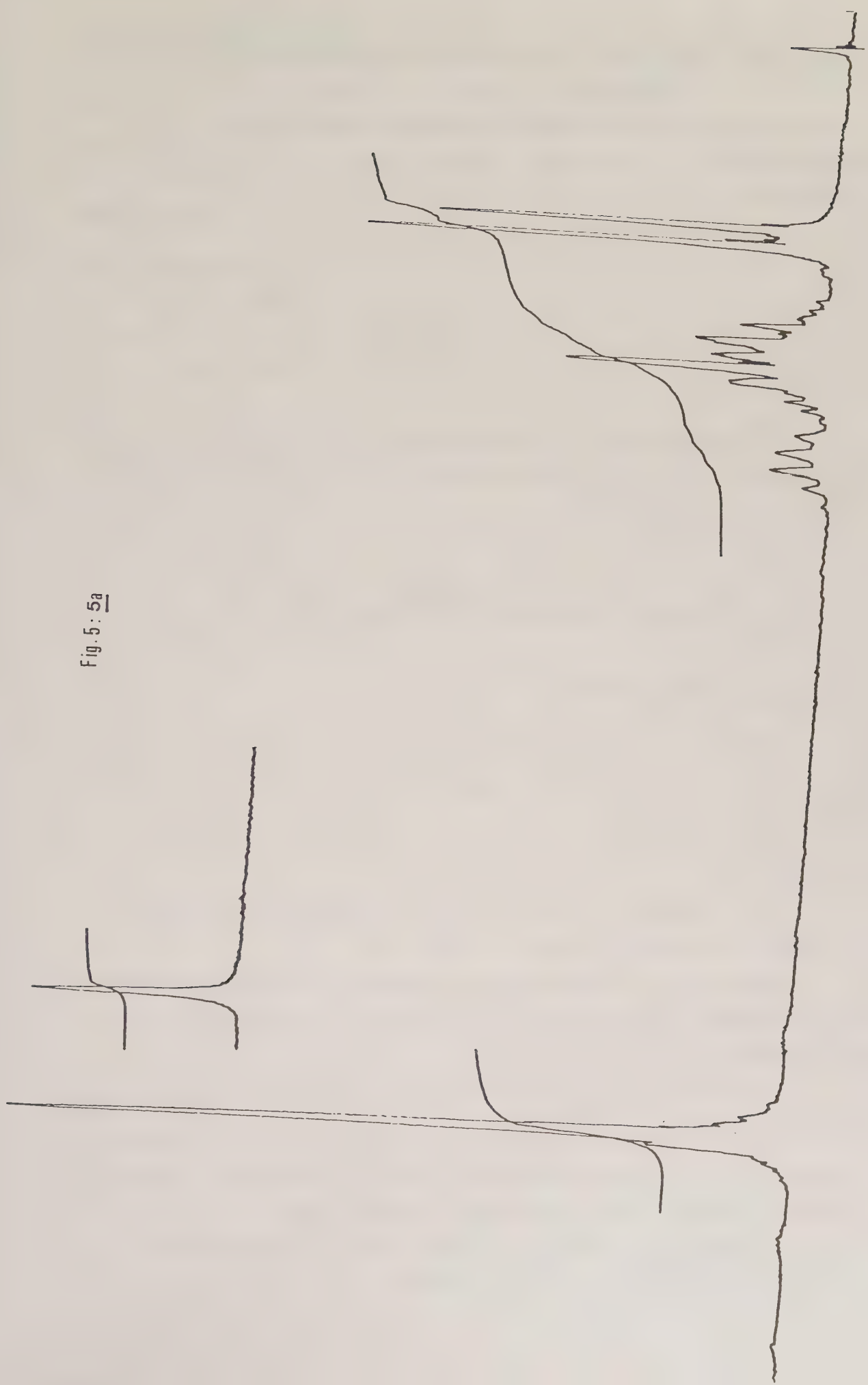
L'ensemble des résultats est consigné dans le tableau V.

TABLEAU V
CARACTERISTIQUES PHYSIQUES PRODUITS 5

COMPOSES	Rdt %	Eb°C/mm Hg	n _D	I R -1 cm	R M N δppm	J Hz
	84	126 - 8/0,5	n _D ^{17,8} = 1,5145	ν(OH) 2400-3400 ν(C=O) 1710 ν(C=C) Ar. 1600	a : 1,25 (d) b : 2,7 (q) c d : 1,6-2,4 (m) e : 11,4 (s) Arom.: 7,1 (m)	H _a - H _b = 7,5 H _b - H _c = 7,5
	86	140 - 2/0,1	n _D ¹⁸ = 1,5135	ν(OH) 2400-3400 ν(C=O) 1710	a : 0,75 (t) b : 1,6 (q) c d e : 1,7 - 2,6 (m) f : 10,9 (s) Arom.: 7,1 (m)	H _a - H _b = 7,5 H _b - H _c = 7,5
	80	140 - 2/0,8	n _D ^{18,2} = 1,5125	ν(OH) 2400-3400 ν(C=O) 1710 ν(C=C) Arom. 1600	a : 0,8 (d) a' : 1 (d) b c d e : 1,4-2,35 (m) f : 11,6 (s) Arom.: 7,1 (m)	H _a - H _b = 7 H _{a'} - H _b = 7
	80	105,5-6	-	ν(OH) 2400-3400 ν(C=O) 1710	* a : 4,3 (dt) b c : 1,8 -2,65 (m) d : 9,3 (s) Arom.: 7,1 (m)	

* CD₃-CO-CD₃

Fig. 5 : 5a

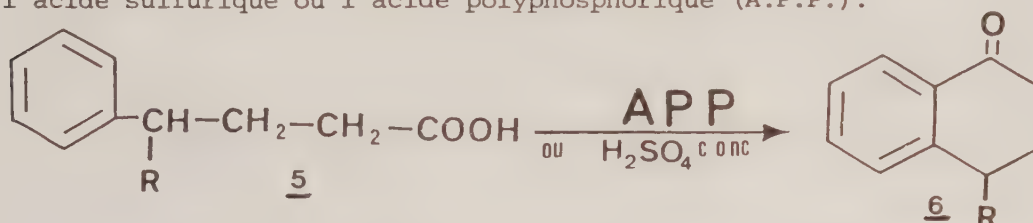


I.6 CYCLISATION DES ACIDES 5 : OBTENTION DES TETRALONES-1 SUBSTITUES EN-4

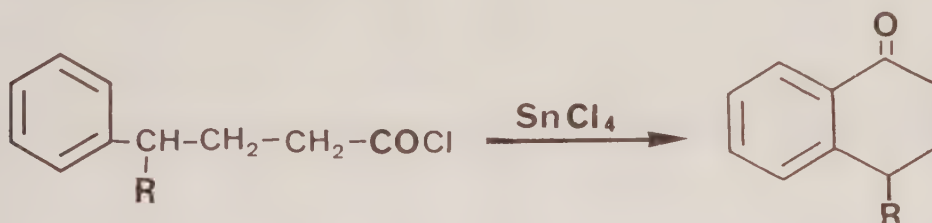
COMPOSES 6

La cyclisation d'un acide en α -tétralone peut se faire selon plusieurs méthodes. Cependant deux seulement paraissent être les plus utilisées :

- la cyclodéshydratation intramoléculaire directe des acides 5 par l'acide sulfurique ou l'acide polyphosphorique (A.P.P.).



- la transformation de l'acide de départ en chlorure d'acide correspondant suivi de la cycloacylation intramoléculaire de ce dernier en présence d'un acide de Lewis.



I.6.1 Rappels bibliographiques

La méthyl-4 tétralone-1 a été obtenue :

- par cyclisation directe de l'acide 5a par l'acide sulfurique à 80 % (48) et par l'acide polyphosphorique à 85 % (7).

- par transformation de l'acide 5a en chlorure d'acide suivi de sa cyclisation par le chlorure stannique (41).

- par condensation directe de la γ -valérolactone avec le benzène en présence de chlorure d'aluminium (4 QS) (59).

- KAGAN et coll. (31) ont cyclisé l'acide 5a de configuration S(+) par l'anhydride trifluoroacétique. Ils ont obtenu le composé 6a de configuration absolue S(-).

-HEIMGARTNER et coll. ont cyclisé l'acide 5a et 5b dans l'acide polyphosphorique à 120°C (7).

Chauffé pendant 15 minutes dans un excès de chlorure de thionyle l'acide 5b a été transformé en chlorure d'acide correspondant et cyclisé en éthyl-4 tétralone-1 par le chlorure d'aluminium (56).

Le composé 6b se forme en très faible quantité au cours de la réduction de CLEMMENSEN de l'acétyl-4 naphtol-1 (57).

L'isopropyl-4 tétralone-1 a été obtenue avec un rendement très faible par cyclisation de l'acide 5c avec l'acide sulfurique concentré (16). Le chlorure d'acide diphényl-4,4 butyrique a été cyclisé en phényl-4 tétralone-1 par le chlorure stannique (54, 58) et par le chlorure d'aluminium (53).

L'emploi du chlorure d'aluminium semble donner le meilleur rendement.

I.6.2 Résultats

Dans un premier temps, nous avons tenté avec $R = CH_3$ d'obtenir la méthyl-4 tétralone-1 par les deux méthodes.

Le rendement en α -tétralone étant meilleur par cyclisation directe avec l'A.P.P. c'est par cette voie que nous accèderons à ces composés. Une petite modification a été apportée au cours de nos manipulations. En effet, la cyclisation se fait aisément entre 100 et 110°C. Il est donc inutile de chauffer davantage le mélange réactionnel.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau VI.

TABLEAU VI
CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES PRODUITS 6

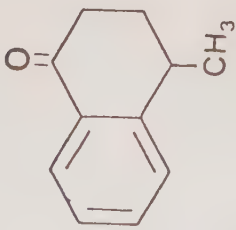
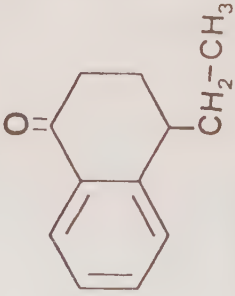
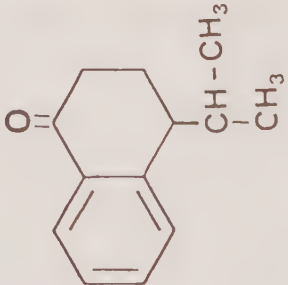
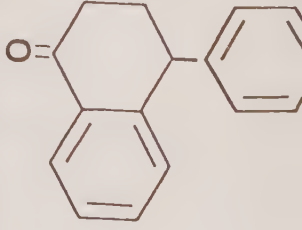
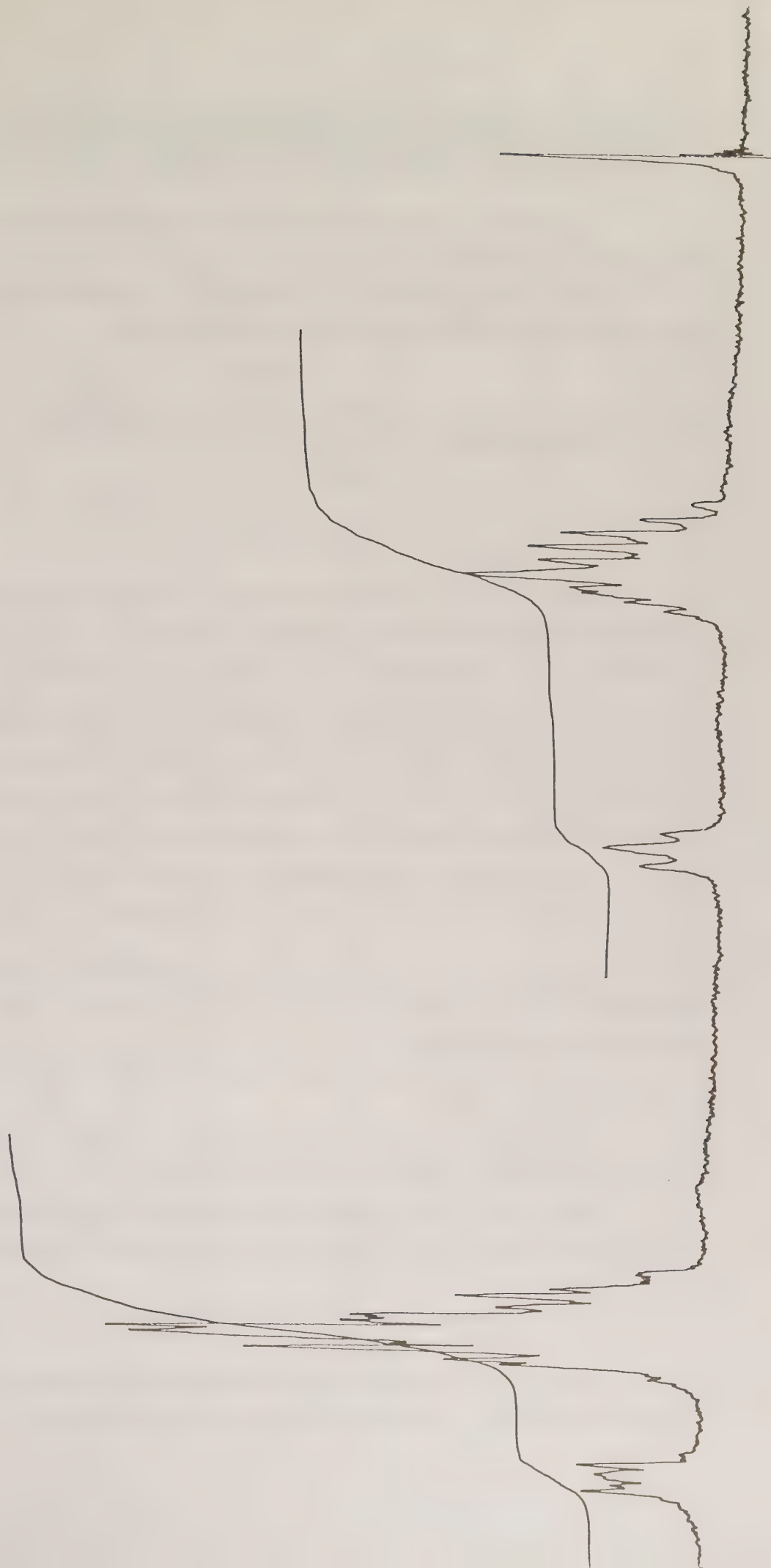
Composés	Rdt %	Eb°C/mm Hg F°C	n	IR	R M N	
					ppm	J _{Hz}
	91,6	148,5-150/3,5	$n_D^{14} = 1,5633$	$\nu(C=O)$ 1680 $\nu(C=C)$ Ar. 1600 1480	a : 1,35 (d) b c d : 1,6-3,35 (m) Ar.: 7,05-8,3 (m)	$H_a - H_b = 7,5$
	89	126-8/3		$\nu(C=O)$ 1680 $\nu(C=C)$ Ar. 1600	a : 1,95 (t) b : 1,62 (q) d : 1,8-2,3 (m) c, e : 2,3-3 (m) Ar.: 7-8,2 (m)	$H_a - H_b = 7,5$ $H_b - H_a = 7,5$ -
	86	116-8/2	$n_D^{19} = 1,5459$	$\nu(C=O)$ 1680 $\nu(C=C)$ 1600	a : 0,93 (d) a' : 0,95 (d) b c d e : 2,77-3 (2m) Ar.: 7,1-8,2 (m)	$H_a - H_b = 7$ $H_{a'} - H_b = 7$
	86,5	7,6		$\nu(C=O)$ 1680 $\nu(C=C)$ Ar. 1600	b c : 2,15-2,8 (m) a : 4,2 (m) Ar.: 6, 8-8,2 (m)	

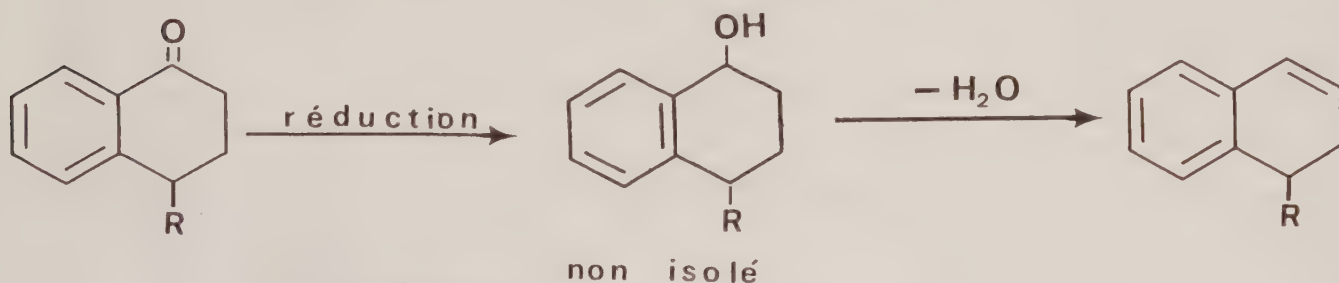
Fig. 6: 6e



I.7 REDUCTION DES COMPOSES 6 ET DESHYDRATATION DES PRODUITS DE LA
REACTION : OBTENTION DES DIHYDRO-1,2 NAPHTALENES SUBSTITUES EN -1.

La synthèse univoque des dihydro-1,2 naphthalènes substitués en -1 passe par les α -tétralones 6.

La réduction de celles-ci conduit aux tétralols-1 substitués en 4 qui, par déshydratation, donnent nos dipolarophiles.



1.7.I Résultats

La réduction des tétralones-1 substituées en 4 peut se faire par le tétrahydroaluminate de lithium en suspension dans l'éther anhydre. Le rendement de la réaction est de 80%. Bien que le rendement peut être amélioré (90 - 95%) quand on réduit les α -tétralones en solution dans le méthanol par le tétrahydroborate de sodium, nous avons réduit les α -tétralones substituées en 4 en tétralols correspondants par le tétrahydroaluminate de lithium en suspension dans l'éther anhydre.

Les composés ainsi obtenus ne seront pas purifiés. Toutefois nous nous sommes assurés de leur formation par spectroscopie d'absorption infrarouge des bruts réactionnels : présence d'une bande d'absorption $\nu(\text{OH})$.

Les bruts réactionnels issus de la réduction des composés 6 sont dissous dans le benzène et additionnés d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique.

Chaque solution est soumise à l'ébullition à reflux dans un appareil de DEAN et STARK.

La déshydratation s'effectue aisément et l'eau est séparée du mélange réactionnel par distillation azeotropique.

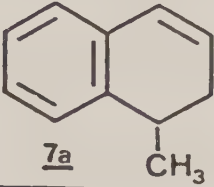
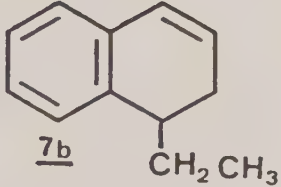
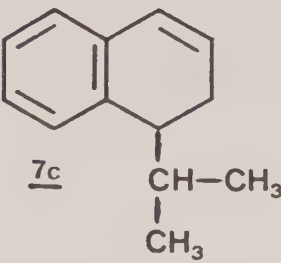
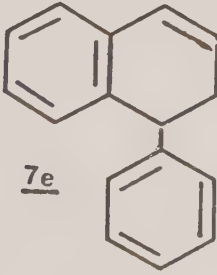
Après obtention de la quantité théorique d'eau, le brut réactionnel est lavé à l'eau additionnée de chlorure de sodium et purifié par distillation.

Seul le phényl-1 dihydro-1,2 naphthalène se prend en masse. On le recristallise dans l'éthanol.

Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau VII. Les caractéristiques R M N seront données dans le chapitre IV.

TABLEAU VII

CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES PRODUITS 7

Composés	Rdt %	Eb° C/mm Hg F° C	n _D
 <u>7a</u>	80	76-79°/0,05	n _D ^{21,4} = 1,5580
 <u>7b</u>	79,5	98-101°/12	n _D ¹⁸ = 1,5620
 <u>7c</u>	80	83-85°/0,8	n _D ²¹ = 1,5498
 <u>7e</u>	79	135-137°/0,5	-

I.8 PREPARATION DU DIHYDRO-1,2 NAPHTALENE

Ce composé bien connu et commercialisé a été préparé comme les composés précédents par réduction de l' α -tétralone du commerce, puis déshydratation de l'alcool intermédiaire.

On obtient aisément le produit cherché avec un rendement de 90 %.

Eb = 65°C+3mm de Hg, $n_D^{16,5} = 1,5835$

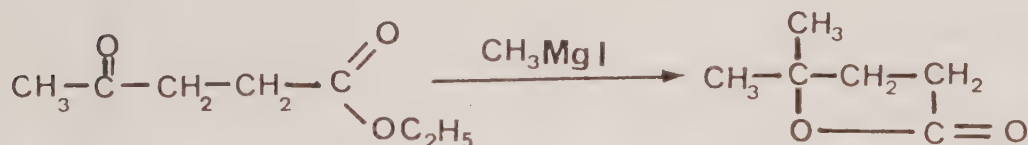
I.9 PREPARATION DU DIMETHYL-1,1 DIHYDRO-1,2 NAPHTALENE 7f

Ce dipolarophile disubstitué en 1 a été obtenu par une méthode particulière.

I.9.1 Synthèse de la diméthyl-4,4 tétralone-1

En appliquant le mode opératoire de ARNOLD et collaborateurs (62) on traite le lévulinate d'éthyle par l'iodure de méthylmagnésium.

Cette réaction conduit à la lactone de l'acide hydroxy-4 méthyl-4 pentanoïque



Après traitement décrit dans la partie expérimentale, on obtient la diméthyl-4,4 tétralone-1 avec un rendement de 70 %

Eb = 112-16°C/6mm de Hg

I.9.2 Synthèse du diméthyl-1,1 dihydro-1,2 naphthalène 7f

Le procédé reste le même que ceux décrits précédemment :

- réduction de la diméthyl-4,4 tétralone-1 par NaBH_4
- déshydratation du tétralol ainsi obtenu.

Ce produit bout à 90°C sous 7 mm de Hg. Rdt : 96 %

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

I SYNTHÈSES DES ACIDES PHENYL-4 ALKYL-4 BUTANOIQUES ET DE L'ACIDE
DIPHENYL-4,4 BUTANOIQUE.

I.1 SYNTHÈSE DES ACIDES PHENYL-3 ALKYL-3 PROPIONIQUES ET DE L'ACIDE
DIPHENYL-3,3 PROPIONIQUE.

I.1.1 Synthèse de l'acide phényl-3 butyrique racémique 1a.

Nous avons utilisé le mode opératoire décrit par MARVEL et coll.(9). Une solution de 65 g. (0,75 mole) d'acide crotonique dans 200 ml de benzène anhydre est ajouté lentement et sous une bonne agitation à un mélange de 170 g. (1,25 mole) de chlorure d'aluminium dans 100 ml de benzène anhydre. Le mélange réactionnel est abandonné sous agitation pendant deux jours à la température ambiante.

On le verse sur de la glace additionnée d'acide chlorhydrique. La solution benzénique est décantée, lavée soigneusement à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et distillée après élimination du benzène. On recueille à 136-137°C sous 6 mm de Hg, 110,6 g. (90 %) d'acide dont les caractéristiques spectrales ont été données dans le tableau I.

I.1.2 Synthèse de l'acide phényl-3 pentanoïque racémique 1b.

Nous avons légèrement modifié le mode opératoire décrit par SORLIN et BERGSON (29).

On prépare 0,50 mole de bromure d'éthyl-magnésium par action de 54,5 g. (0,5 mole) de bromure d'éthyle sur 12 g. (0,5 at.-gr.) de magnésium dans l'éther anhydre.

Le réactif de GRIGNARD est ajouté à 18,5 g. (0,125 mole) d'acide cinnamique en solution dans le tétrahydrofurane et sous courant d'azote.

Après addition le mélange réactionnel est abandonné sous agitation pendant 4 heures à la température ordinaire, puis versé dans un bécher contenant de la glace et de l'acide chlorhydrique. On décante la phase organique et on l'épuise au carbonate de sodium à 10 %. L'acidification de la phase aqueuse libère l'acide brut qu'on extrait à l'éther, lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium.

On élimine le solvant par évaporation et purifie le produit brut par distillation sous vide.

On recueille à 124-125°C sous 0,6 mm de Hg 13,76 g. (62 %) d'acide qu'on recristallise dans l'éther de pétrole ou dans l'hexane.

I.1.3 Synthèse de l'acide phényl-3 méthyl-4 pentanoïque 1c.

On prépare 0,5 mole de bromure d'isopropyl-magnésium par action de 61,5 g. (0,5 mole) de bromure d'isopropyle sur 12 g. de magnésium dans l'éther anhydre.

Le réactif de GRIGNARD est ajouté à 18,5 g. (0,125 mole) d'acide cinnamique en solution dans 200 ml de tétrahydrofurane anhydre sous courant d'azote.

Le mélange réactionnel est gardé sous agitation pendant 4 heures à la température ambiante. On le verse dans un bécher contenant le mélange glace-acide chlorhydrique et on décante la phase organique qui est épuisée au carbonate de sodium à 10 %.

L'acidification de la phase aqueuse libère l'acide brut qu'on extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium.

L'élimination du solvant à l'évaporateur rotatif libère une huile brun-ocre qu'on purifie par distillation.

On recueille à 144-6°C sous 4 mm de Hg 15,2 g. (63 %) d'acide qu'on recristallise dans l'éther de pétrole.

Les caractéristiques physiques ont été données dans le tableau I.

I.1.4 Synthèse de l'acide phényl-3 diméthyl-4,4 pentanoïque 1d

I.1.4.1 Préparation de la dibenzalacétone

Dans un ballon de 2 litres plongé dans l'eau froide et muni d'un agitateur mécanique, on introduit une solution froide de 100 g. de soude dans 1 litre d'eau et 800 cm³ d'alcool.

On ajoute alors sous agitation et en maintenant la température entre 20 et 23°C un mélange de 106 g. de benzaldéhyde et 29 g. d'acétone. L'addition dure un quart d'heure au cours duquel un trouble jaune apparaît qui se transforme en une bouillie. Après une demi-heure, on filtre, lave abondamment à l'eau puis sèche jusqu'à poids constant à 80°C.

F = 104-7 Rdt : 90 %

*I.1.4.2 Préparation de la diphényl-1,5 diméthyl-6,6
heptène-1 one-3 (17)*

Une solution de 100 g. de dibenzalacétone dans le benzène tiède est ajoutée à une suspension de chlorure de tertbutylmagnésium préparée à partir de 24 g. de magnésium. Le mélange est chauffé pendant 13 minutes et décomposé à l'aide d'un mélange glace- H_2SO_4 . Le produit précipite et on essore 60 g. puis après concentration des eau-mères 80 g. de cétone. On le lave dans l'éther de pétrole avant de l'engager dans la réaction suivante.

F = 146-8°C

*I.1.4.3 Oxydation de la cétone précédente. Obtention de l'acide
phényl-3 diméthyl-4,4 pentanoïque 1d*

Nous avons utilisé dans un premier temps le mode opératoire de KOELSCH (17). Mais n'ayant pas obtenu le produit recherché, nous y avons apporté des modifications importantes. Alors que KOELSCH opère dans l'acétone en milieu neutre, nous avons travaillé en milieu acide aqueux. Dans un réacteur d'un litre, on place 75 g. de la cétone précédente et on ajoute par petites portions 50 cm³ d' H_2SO_4 concentré. La réaction est violente et on veille à ce que la température ne dépasse pas 120°C. Après trois heures d'agitation, on ajoute 200 ml d'éther et filtre le dioxyde de manganèse formé.

Après lavage de ce dernier à l'éther, on rassemble les fractions étherées et on les épuise au bicarbonate de sodium.

Après acidification de la phase aqueuse, on récupère un solide. Séché il pèse environ 27 g.

En fait, cette réaction n'est pas reproductible et la quantité de produit solide obtenu en fin de réaction est variable.

De plus, il s'agit d'un mélange qui contient certes l'acide recherché (1d) mais aussi de l'acide benzoïque et parfois de la cétone non oxydée. Malgré nos diverses tentatives, nous n'avons réussi à isoler le composé 1d pur qu'en soumettant le brut réactionnel à un entraînement à la vapeur d'eau. Malheureusement nous n'en disposons que d'une quantité insuffisante pour la mettre en oeuvre dans la suite des opérations. Nous tentons toujours d'accéder à 1d par une méthode plus efficace.

I.1.5 Synthèse de l'acide β,β -diphénylpropionique 1e

Nous avons repris le mode opératoire de PFEIFFER et WAL (24) donné par DIPPY et YOUNG (60).

Dans un ballon à trois cols d'un litre, muni d'un agitateur et d'un réfrigérant surmonté d'un tube de chlorure de calcium, on introduit 60 g. (0,4 mole) d'acide cinnamique et 720 ml de benzène anhydre.

Sous agitation, cette suspension est portée à une température inférieure à 10°C.

On ajoute 24 g. de chlorure d'aluminium et le mélange est gardé entre 10° et 15°C pendant 10 heures.

Pendant ce temps, on ajoute 96 g. de chlorure d'aluminium en 4 portions de 24 g.

Au bout de ce temps, le contenu du ballon est versé dans un mélange de 1200 ml d'eau glacée et 240 ml d'acide chlorhydrique concentré et agité vigoureusement. La phase organique est extraite au benzène et lavée une fois à l'eau.

Le benzène est chassé par évaporation et le résidu granuleux brun-pâle après avoir été chauffé dans 2400 ml d'eau, est dissout dans le carbonate de sodium aqueux. On filtre la solution.

L'acidification donne un précipité qui, après un nouveau traitement à l'eau, donne 84,3 g. (92 %) d'acide β,β -diphénylpropionique. On le recristallise dans l'éthanol.

I.2 SYNTHÈSE DE PHENYL-3 ALKYL-3 PROPANOLS-1 2a à 2c ET DU DIPHENYL-3,3 PROPANOL-1 2e.

Nous avons utilisé un mode opératoire général tenant compte des indications de ROGER et NEILSON (61).

A une suspension de 0,30 mole de LiAlH_4 dans 150 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 0,18 mole d'un acide 1 en solution dans 200 ml d'éther anhydre.

Le complexe formé est décomposé par le mélange glace-acide sulfurique. La phase organique est extraite à l'éther, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium.

On élimine le solvant par évaporation sous vide et purifie les alcools bruts par distillation à faible pression.

Nous avons recueilli à :

96-98°C sous 3 mm de Hg 21 g. (92%) de 2a à partir de 25 g. de 1a.

98-100°C sous 0,1 mm de Hg 24 g. (87%) de 2b à partir de 30 g. de 1b.
129-130°C sous 4 mm de Hg 28 g. (87%) de 2c à partir de 35 g. de 1c.

185-6°C sous 10 mm de Hg (86%) de 2e à partir de 42 g. de 1e.

Les caractéristiques spectrales sont données dans le tableau II.

1.3 - SYNTHESE DES PHENYL-3 ALKYL-3 BROMO-1 PROPANES 3a à 3c ET DU DIPHENYL-3,3 BROMO-1 PROPANE 3e.

Nous avons généralisé à tous ces composés le mode opératoire décrit par VINOKUROVA (38).

Dans un ballon à fond rond de 500 ml, muni d'un réfrigérant à reflux et d'un agitateur, on introduit 0,075 mole de composé 2 et 100 ml d'acide bromhydrique à 48 %.

Après la mise en route de la réaction, le mélange est chauffé à 100°C sous agitation pendant six heures, puis versé dans l'eau glacée. On extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et distille sous vide après élimination du solvant.

On recueille à :

104-6°C sous 7 mm de Hg 26 g. (91%) de 3a à partir de 20 g. de 2a.

102-4°C sous 0,015 mm de Hg 30 g. (90%) de 3b à partir de 24 g. de 2b.

100)2°C sous 3 mm de Hg 34 g. (94%) de 3c à partir de 28 g. de 2c.

et 54 g. (86,7%) de 3e à partir de 48 g. de 2e.

Le composé 3e est recristallisé dans l'alcool.

Les caractéristiques spectrales ont été données dans le tableau III.

I.4 SYNTHESE DE PHENYL-4 ALKYL-4 BUTYRONITRILES 4a à 4c ET DU DIPHENYL-4,4 BUTYRONITRILE 4e.

Nous avons généralisé à ces composés le mode opératoire décrit par SMILEY et ARNOLD (45).

12 g. de cyanure de sodium sont ajoutés à 60 ml de diméthylsulfoxyde. Le mélange est porté à 90°C. On ajoute 0,5 mole de composé 3 en dix minutes. La réaction est exothermique et très rapide. On verse dans l'eau et extrait à l'éther.

La phase organique est lavée à l'eau contenant du chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium.

Les nitriles bruts sont purifiés par distillation sous vide après évaporation du solvant.

On recueille à :

107-9°C sous 2 mm de Hg 18,5 g. (95%) de 4a à partir de 26 g. de 3a.

118-20°C sous 0,5 mm de Hg 21 g. (92%) de 4b à partir de 30 g. de 3b

140-2°C sous 10 mm de Hg 36 g. (94,6%) de 4c à partir de 49 g. de 3c.

et 39 g. (95%) de 4e à partir de 51 g. de 3e.

Le composé 4e est purifié par recristallisation dans l'alcool.

Les caractéristiques physiques de ces composés ont été données dans le tableau IV.

I.5 SYNTHÈSE DES ACIDES PHENYL-4 ALKYL-4 BUTANOÏQUES ET DIPHENYL-4,4 BUTANOÏQUE .

I.5.1 Synthèse des acides phényl-4 alkyl-4 butanoïques 5a à 5c.

Nous avons généralisé à ces acides la méthode de NEWMAN (41).

Dans un erlenmeyer à deux cols de 500 ml, muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit un mélange de 45 ml d'acide chlorhydrique concentré et 60 ml d'acide acétique cristallisable.

A ce mélange d'acide, sous agitation, on ajoute 0,113 mole de nitrile 4 et on porte à reflux pendant six heures. On ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et on continue le reflux pendant une heure. On verse dans l'eau, épuise à l'éther, lave et sèche sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, on purifie le brut réactionnel par distillation sous pression réduite.

On recueille à :

126-128°C sous 0,5 mm de Hg 17 g. (84%) de 5a à partir de 18 g. de 4a

140-142°C sous 0,1 mm de Hg 20 g. (86%) de 5b à partir de 21 g. de 4b

140-142°C sous 0,8 mm de Hg 31 g. (80%) de 5c à partir de 35 g. de 4c

Les caractéristiques spectrales ont été données dans le tableau V.

I.5.2 Synthèse de l'acide diphenyl-4,4 butanoïque 5e.

Nous avons appliqué le mode opératoire de CRAM (15).

40 g. (0,18 mole de composé 4e) sont hydrolysés par 40,3 g. de KOH et 220 ml de diéthylèneglycol à 105°C pendant 72 heures.

Le mélange réactionnel est versé dans l'eau et acidifié par l'acide chlorhydrique dilué qui libère l'acide 5e brut.

On le reprend à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium

L'éther est éliminé par évaporation. On obtient 35 g. (80%) d'acide brut qu'on recristallise dans l'éther de pétrole.

I.5.3 Synthèse de l'acide 5a à partir de la γ -valérolactone.

Nous avons utilisé le mode opératoire de EIJKMAN repris par CHRISTIAN (55).

A une suspension de 50 g. (0,38 mole) de chlorure d'aluminium dans 60 g. de benzène anhydre, on ajoute goutte à goutte et sous agitation 30 g. (0,3 mole) de γ -valérolactone. Après chauffage de 30 minutes dans un bain marie, le mélange est versé dans un bain de glace-acide chlorhydrique. On élimine le solvant et distille l'acide 5a sous pression réduite. Nous avons recueilli à 148,5-150°C sous 3,5 mm de Hg 34 g. (63,6%) d'acide phényl-4 pentanoïque pur.

Les caractéristiques physiques sont les mêmes que celles de l'acide obtenu par hydrolyse du nitrile 4a et sont consignées dans le tableau I.

II SYNTHÈSE DES α -TETRALONES SUBSTITUÉES EN-4 6.

Nous avons généralisé le mode opératoire de HEIMGARTNER et coll. (7).

Dans un réacteur de 250 ml, on introduit 60 g. d'acide polyphosphorique préalablement chauffé à 50°C.

On ajoute lentement 0,05 mole d'acide 5 puis on élève doucement la température jusqu'à 110°C.

On maintient l'agitation encore une heure à la même température. Le mélange réactionnel est refroidi. On le verse sur glace pilée. La phase organique est épuisée à l'éther après hydrolyse complète et on la lave, sèche sur sulfate de sodium.

Le solvant est évaporé et on distille les α -tétralones pures sous pression réduite.

Nous avons recueilli à :

148,5-150°C sous 3,5 mm de Hg 22 g. (91%) de 6a à partir de 26,7 g. de 5a.

126-128°C sous 3 mm de Hg 21 g. (89%) de 6b à partir de 26 g. de 5b.

116-118°C sous 2 mm de Hg 20 g. (86%) de 6c à partir de 25,5 g. de 5c

et 24 g. (86,5%) de 6e à partir de 30 g. de 5e.

Le composé 6e a été recristallisé dans l'éther de pétrole-benzène. Les caractéristiques physiques ont été données dans le tableau VI.

III.- SYNTHÈSE DE DIHYDRO-1,2 NAPHTALÈNES SUBSTITUÉS EN 1 7.

Nous avons modifié le mode opératoire décrit par HEIMGARTNER et coll.(7) que nous avons généralisé à tous les dihydro-1,2 naphthalènes substitués en 1.

A une suspension de 0,1 mole de LiAlH_4 dans 50 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte, et sous agitation, 30,2 millimoles de composé 6. L'addition terminée, on porte à reflux pendant une heure. On verse ensuite dans un bécher contenant de la glace et de l'acide sulfurique (solution à 10%).

Le produit est épuisé à l'éther, lavé et séché sur sulfate de sodium.

Dans un ballon de 500 ml préalablement pesé, on introduit la phase étherée sèche. On élimine le solvant et pèse le résidu réactionnel. On ajoute 200 ml de benzène anhydre et une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique. Le ballon est surmonté de l'appareil de DEAN et STARK et l'on chauffe à reflux. L'élimination de la quantité théorique d'eau marque la fin de la déshydratation.

Le brut réactionnel est repris à l'eau, extrait au benzène, lavé à l'eau additionnée du chlorure de sodium et séché sur sulfate de sodium. On élimine le solvant et purifie les composés 7 par distillation sous vide;

On recueille à :

76-79°C sous 0,05 mm de Hg 10,4 g. de 7a à partir de 14 g. de 6a .

98-101°C sous 12 mm de Hg 13 g. (79,5%) de 7b à partir de 18 g. de 6b.

83-85°C sous 0,8 mm de Hg 13 g. (80%) de 7c à partir de 18 g. de 6c.

135-137°C sous 0,5 mm de Hg 12,5 g. (79%) de 7e à partir de 17 g. de 6e

Les caractéristiques physiques ont été données dans le tableau VIII.

IV.- SYNTHÈSE DU DIHYDRO-1,2 NAPHTALÈNE

L' α -tétralone du commerce est traitée par NaBH_4 . Dans un erlen d'un litre, on introduit 0,1 mole d' α -tétralone fraîchement distillée, 50 ml de méthanol et à 0°C sous agitation magnétique, on ajoute par petites portions 0,05 mole de NaBH_4 . On maintient l'agitation pendant 3 heures et hydrolyse par HCl 2N. L'huile formée est extraite à l'éther, lavée à l'eau. La solution étherée séchée sur Na_2SO_4 est concentrée. Le rendement de la réaction est de 98 %.

L'huile obtenue est ensuite dissoute dans 60 ml de benzène anhydre. On ajoute une trace d'acide paratoluènesulfonique et chauffe à reflux dans un ballon surmonté d'un appareil de DEAN et STARK.

Après élimination de l'eau, on lave la phase benzénique, sèche sur Na_2SO_4 , évapore le benzène et distille sous vide.

$E_b = 65^\circ\text{C}/3\text{mmHg}$, $Rdt : 90 \%$.

V.- SYNTHÈSE DU DIMÉTHYL-1,1 DIHYDRO-1,2 NAPHTALÈNE

V.1 Préparation de la lactone de l'acide hydroxy-4 méthyl-4 pentanoïque.

On prépare le réactif de GRIGNARD à partir de 14,2 g.

d'iodure de méthyle et 2,4 g. de magnésium dans 40 cm³ d'éther anhydre qu'on ajoute sous agitation vigoureuse pendant une heure à une solution contenant 13 g. de levulinate d'éthyle, 50 cm³ d'éther et 60 cm³ de benzène. Pendant l'addition on maintient la température à 0°C.

Par distillation lente on chasse l'éther et la solution benzénique restante est chauffée à son point d'ébullition pendant 3 heures.

On hydrolyse à l'aide de l'acide sulfurique dilué et la phase benzénique est séparée. La phase aqueuse est extraite à l'éther.

Le traitement des extraits combinés à 0°C avec une solution contenant 4 g. de NaOH et 20 g. d'eau donne une phase alcaline à partir de laquelle la lactone peut être régénérée avec H₂SO₄ à 50%. Cette solution est saturée avec le sulfate d'ammonium et extraite à l'éther. La distillation donne 6,37 g. (61 %) de lactone Eb.: 102-3°C/13 mm de Hg.

V.2 Préparation de la diméthyl-4,4 tétralone-1

Dans un ballon à trois cols de 100 ml, on introduit 11 g. de chlorure d'aluminium en suspension dans 20 ml de benzène anhydre.

On introduit sous agitation pendant 5 minutes à 0°C 3,25 g. de la actone précédente en solution dans 10 ml de benzène. Ce mélange chauffé doucement jusqu'à 90-100°C est gardé à cette température pendant 3 heures. La décomposition par le mélange glace-HCl donne une phase benzénique qui est lavée successivement à l'acide chlorhydrique dilué, eau et par une solution de carbonate de sodium.

La distillation donne 3,1 g. de diméthyl-4,4 tétralone-1 pure Eb.: 112/16°C/6 mm de Hg.

V.3 Préparation du diméthyl-1,1 dihydro-1,2 naphthalène

La diméthyl-4,4 tétralone-1 est traitée par NaBH₄. Dans un erlenmeyer de 100 ml, on introduit 0,1 mole d' α -tétralone dissoute dans 50 ml de méthanol. Le récipient est plongé dans un bain de glace.

Par petites portions on ajoute 0,05 mole de NaBH_4 . On maintient l'agitation pendant 3 heures et hydrolyse par $\text{HCl}2\text{N}$. L'huile formée est extraite à l'éther, lavée à l'eau. La phase étherée séchée sur sulfate de sodium est concentrée.

Le rendement de la réaction est de 96 %.

Dans un ballon de 250 ml, on introduit l'huile obtenue, 60 ml de benzène anhydre et une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique. Le ballon est surmonté d'un appareil de DEAN et STARK et chauffé à reflux du benzène.

Après déshydratation du diméthyl-4,4 tétralol-1, on lave la phase benzénique, sèche sur sulfate de sodium, évapore le benzène et distille sous vide.

Eb.: 118-9/6 mm Hg

B I B L I O G R A P H I E

- - - - -

- 1 P.B. VALKOVICH, J.L. CONGER, F.A. CASTIELLO, T.D. BRODIE,
W.P. WEBER, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97 (4), 901
- 2 F.R. MAYO, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90 (7), 1289
- 3 W.G. BROWN, Makromol, Chem., 1969, 128, 130
- 4 J.C. CARNAHAN, Jr, et W.D. CLOSSON, J. Org. Chem. 1972, 37 (26), 4469
- 5 G.D. SARGENT, G.A. LUX, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90 (25), 7160
- 6 J. SIMONET, M.A. MICHEL et H. LUND, Acta. Chem. Scand. 1975, B 29, 489
- 7 H. HEIMGARTNER, L. ULRICH, H.J. JANSEN et H. SCHMID, Helv. Chim.
Acta, 1971, 54 (7), 2313
- 8 J.F. EIJKMAN, Chem. Weekblad, 1908, 5, 655
- 9 C.S. MARVEL, J. DEC, H.G. COOKE, Jr, et J.C. COWAN,
J. Am. Chem. Soc. 1940, 62, 3495
- 10 M.F. ANSELL et G.F. WHITFIELD J. Chem. Soc., 1971, 1098
- 11 A.M. GLATZ, A. RAZUS et C.D. NENITZESCU, Rev. Roum. Chim. 1966,
11, 555
- 12 T.W. CAMPBELL et W.G. YOUNG, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 296
- 13 J.H. WOTIZ, J.S. MATTEWS et H. GREENFIELD, J. Am. Chem. Soc.,
1953, 75, 6342
- 14 E. SPATH et P. KAINRATH, Ber., 1938, 71 B, 1662
- 15 J.D. CRAM, H. LEROY NYQUIST et F.A. ABD ELHAFEZ, J. Am. Chem. Soc.
1957, 79, 2876
- 16 A. CARD, B. GAUTHERON et J. BESANCON, Bull. Soc. Chim. Fr, 1974, 1607
- 17 C.F. KOELSCH, J. Am. Chem. Soc., 1943, 65, 1640
- 18 G.A. TSATSAS, Ann. Chim. 1946, 1, 342
- 19 D.R. CLARK et H.S. MOSHER, J. Org. Chem. 1970, 35 (4), 1114
- 20 C. LIEBERMANN et A. HARTMANN, Ber., 1891, 24, 2582
- 21 C. LIEBERMANN et A. HARTMANN, Ber., 1892, 25, 2124
- 22 W. KARSTEN, Ber., 1893, 26, 1579
- 23 J.F. EIJKMAN, Chem. Weekblad, 1907, 4, 727
- 24 Von P. PFEIFFER et H.L. de WAAL, Annalen, 1935, 520, 185
- 25 C.F. KOELSCH, H. HOCHMANN et C.D. LE CLAIRE, J. Am. Chem. Soc.
1943, 65, 59
- 26 C.F.H. ALLEN et J.W. GATES, Jr, Am. Chem. Soc. 1943, 65, 422
- 27 B.B. DEY et V.S. RAMANATHAN, Proc. Nat. Inst. Sci. India, 1943,
9, 193
- 28 J. MARCUSSON, Z. Angew. Chem., 1920, 33, 234
- 29 G. SORLIN et G. BERGSON, Ark. för Kemi, 1968, 39 (52), 593
- 30 D.J. CRAM, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2137
- 31 J. BARRY, H.B. KAGAN et G. SNATZKE, Tetrahedron, 1971, 27, 4737

- 32 P.A. LEVENE et R.E. MARKER, J. Biol. Chem. 1933, 100, 685
- 33 L. LARDICCI, R. MENICAGLI et P. SALVADORI, Gazz. Chim. Ital. 1968, 98 (6), 738
- 34 M. SEKIO et K. YOSHIHIRO, Chem. Ind. 1965, 9, 381
- 35 J. PITHA, S. HERMANEK et J. VIT, Collect. Czech. Chem. Comm., 1960, 25, 736
- 36 Kh FEL'DMAN et N.M. VINOKUROVA, Med. Prom. S.S.S.R. 1964, 18 (3), 39
- 37 F. SALMON LEGAGNEUR et C. NEVEU, Bull. Soc. Chim. Fr. 1957, 929
- 38 N.M. VINOKUROVA, I. Kh. FEL'DMAN, Khim. Farm. Zh. 1968, 2 (4), 25
- 39 D.O. TAUBE, L.Kh. GAZIZULINA et B.V. PASSET Khim. Farm. Zh., 1976, 10 (11), 94
- 40 G. LEVY, Compt. rend. 1933, 197, 772
- 41 M.S. NEWMAN, H.V. ANDERSON et K.H. TAKEMURA, J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 347
- 42 L. CANONICA, A. BONATI, L. GAUDENZI et G. MOTTA, Ed. Sci. 1959, 14, 112
- 43 A.D. PETROV et V.M. VDOVIN, Zhur. Obs. Khim. 1957, 27, 45
- 44 L.M. YUN, G.B. GALUST'YAN, CH. SH. KADYROV, Zh. Org. Khim. 1969, 5 (2), 277
- 45 A. SMILEY et C. ARNOLD, J. Org. Chem., 1960, 25, 257
- 46 L. FRIEDMAN et H. SHECHTER J. Org. Chem., 1960, 25 (6), 877
- 47 F. MAYER et G. STAMM, Ber., 1923, 56, 1424
- 48 M.C. KLOETZEL, J. Am. Chem. Soc. 1940, 62, 1708
- 49 J. COLONGE et E. GRIMAUD, Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 439
- 50 J.Von BRAUN et A. STUCKENSCHMIDT, Bér., 1923, 56, 1724
- 51 A.M. GLATZ, A.C. RAZUS, M.E. ELIAM et C.D. NENITZESCU Rev. Roum. Chim. 1971, 16 (10), 1578
- 52 M.J. BRIENNE, C. OUANNES et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 613
- 53 S. WANZONEK et J. KOZIKOWSKI, J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 1641
- 54 J.P. QUILLET, A. DUPERRIER et J. DREUX, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 255
- 55 R.V. CHRISTIAN, Jr, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 1591
- 56 M.C. KLOETZEL et H.L. HERGOG, J. Org. Chem., 1950, 15, 370
- 57 J.R. MERCHANT, R.G. JADHAV et A.R.DESHPANDE, Curr., Sci., 1978, 47 (2), 49
- 58 P. AMAGAT, Bull. Soc. Chim. Fr., 1927, 940
- 59 J. VEBREL, Communication privée
- 60 J.F.J. DIPPY et J.T. YOUNG J. Chem. Soc., 1952, 1817
- 61 R. ROGER et D.G. NEILSON, J. Chem. Soc., 1960, 627
- 62 R.T.ARNOLD, J.S.BUCKLEY et J.RICHTER - J.Am.Chem.Soc., 1947, 69, 2323
- 63 C.CONARD et M.A.DOLLIVER, Org.Syn. 1943, vol.2, 277

chapitre II

SYNTHÈSE DES ALKYL-1 DIHYDRO-1,2 NAPHTALENES OPTIQUEMENT ACTIFS.

II.1 Généralités

La synthèse asymétrique, le dédoublement partiel et la détermination du pouvoir rotatoire spécifique des composés organiques ont fait l'objet de très nombreux travaux.

Il y a quelques années, MORRISON et MOSHER (1) ont fait une mise au point dans laquelle ils mettent l'accent sur l'intérêt et l'importance de ces recherches.

HOREAU et coll. (2) signalent que les synthèses asymétriques décrites dans la littérature sont nombreuses; elles aboutissent souvent à des substances actives dont le pouvoir rotatoire réel (maximum) est, soit inconnu, soit douteux. Il est alors impossible concluent-ils de chiffrer la valeur de la synthèse asymétrique alors que c'est précisément cette valeur qui donne son sens au phénomène observé.

En conséquence, de nombreux travaux ont été effectués dans le but de connaître a priori la valeur du pouvoir rotatoire de substances dissymétriques de structure spatiale définie.

Les travaux de BREWSTER (3, 4) permettent de calculer approximativement cette valeur dans un certain nombre de cas.

Cependant un dédoublement soigné et la mesure de la valeur du pouvoir rotatoire d'un antipode permettent de connaître d'une manière précise la valeur du pouvoir rotatoire des constituants d'un racémique.

Au laboratoire on dispose de plusieurs méthodes pour obtenir des énantiomorphes purs. Toutes, sauf peut-être une, nécessitent l'utilisation d'autres énantiomères purs souvent d'origine naturelle pour effectuer le dédoublement.

La première consiste à séparer des antipodes optiques par tri mécanique de cristaux énantiomorphes, comme dans le dédoublement de l'acide tartrique effectué pour la première fois par PASTEUR. Cette méthode est la seule qui ne nécessite pas l'emploi d'une autre substance chirale mais elle manque de généralité car c'est seulement dans les conglo-mérats et non dans les racémiques vrais et les solutions solides que les énantiomères cristallisent séparément. Même lorsqu'elle est applicable, elle est fastidieuse car il est difficile, et même parfois impossible, de distinguer les cristaux de chiralité opposée. C'est pourquoi on utilise habituellement d'autres méthodes; les deux plus importantes sont

le dédoublement via des sels diastéréoisomères et le dédoublement par des procédés enzymatiques.

Le procédé le plus employé consiste à séparer, grâce à leur éventuelle différence de solubilité, les deux diastéréoisomères formés par la combinaison de chacun des constituants du racémique avec un composé auxiliaire optiquement actif. On procède ensuite à de nombreuses cristallisations jusqu'à ce qu'on ne trouve plus de progrès dans le dédoublement, suivi au polarimètre.

Dans la littérature, il est fréquent qu'on décrive des cas de dédoublement qui s'arrêtent sans que l'on soit arrivé à terme (5).

Il est toutefois possible, grâce à l'emploi de systèmes enzymatiques hautement stéréospécifiques, de pouvoir affirmer l'absence dans une substance optiquement active de son antipode. L'exemple connu est l'emploi d'une oxydase des L-amino acides, provenant par exemple du venin de cobra, qui permet de certifier pour un D-amino acide une pureté optique plus grande que 99,9 % (6).

La possibilité d'utilisation d'une telle méthode est évidemment très limitée.

Le but que nous nous sommes fixés dans ce travail est double :

Obtenir des dipolarophiles optiquement actifs et connaître avec certitude leur configuration absolue. Ceci afin de pouvoir attribuer ensuite une configuration absolue aux cycloadduits qu'on préparera.

Dans un premier temps, nous avons pensé accéder directement aux dipolarophiles actifs en procédant soit au dédoublement partiel des alkyl-1 dihydro-1,2 naphtalènes racémiques, soit à celui des alkyl-4 tétralones-1. Diverses difficultés matérielles ne nous ont pas permis d'aborder les dédoublements de ces hydrocarbures ou de ces cétones.

Notre choix s'est porté alors sur les acides phényl-3 alkyl-3 propanoïques et phényl-4 alkyl-4 butanoïques. La raison de ce choix est simple : leurs configurations absolues sont connues et certaines.

Plusieurs méthodes ont été mises au point pour déterminer les configurations absolues des centres de chiralité de composés organiques. Nous en citerons les plus importantes :

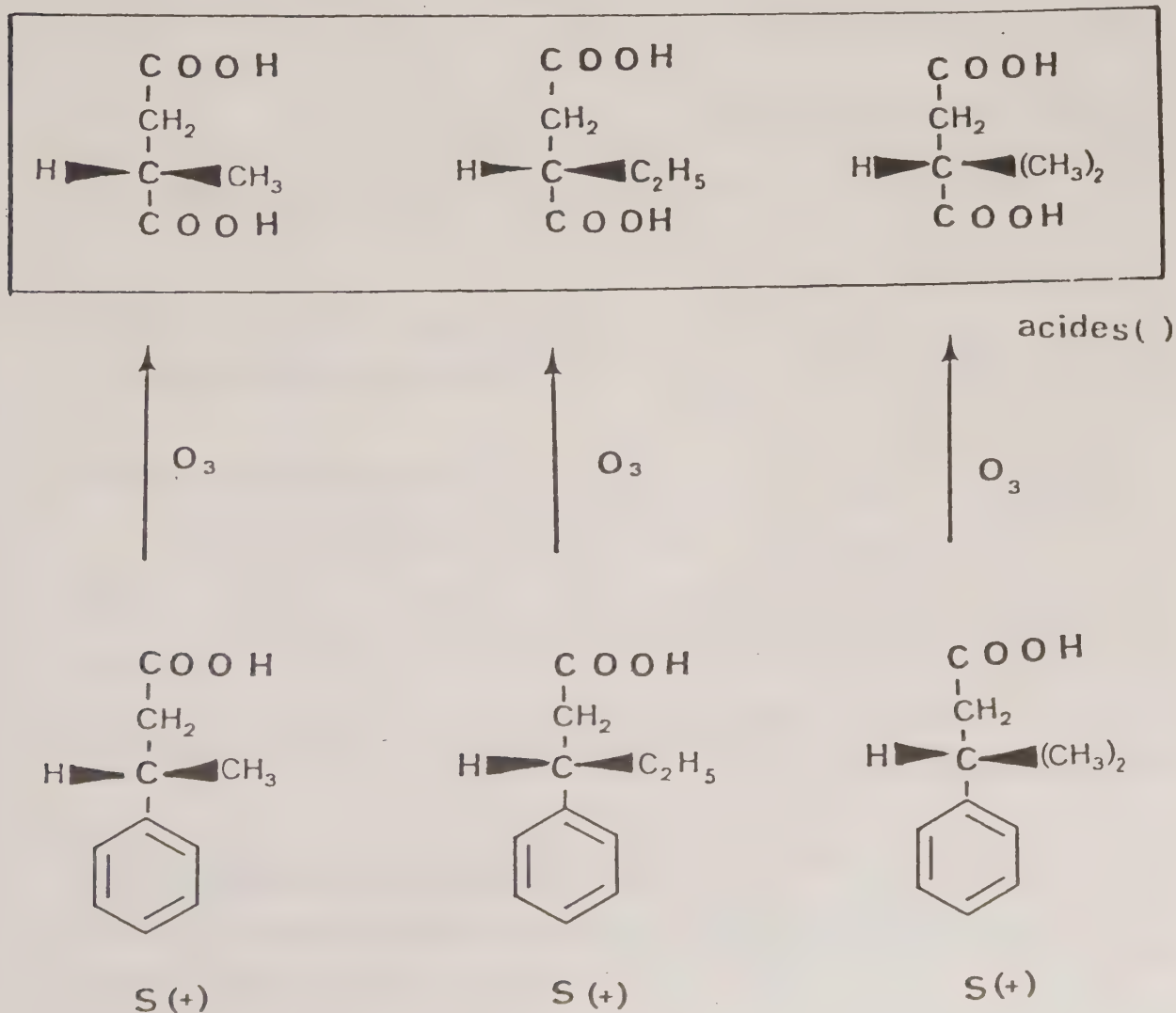
- la méthode aux rayons X
- la méthode de PRELOG (7) résultant de l'interprétation de l'influence stérique dans la synthèse asymétrique, permet de déterminer les configurations des alcools.

- la méthode de HOREAU (8) basée sur l'induction asymétrique, s'applique surtout aux alcools secondaires. Le réactif utilisé est l'acide phényl-2 butyrique, sous forme d'anhydride en solution dans la pyridine.

Ces méthodes ont permis à beaucoup d'auteurs de déterminer les configurations absolues d'un grand nombre de substances optiquement actives.

La configuration absolue de l'acide phényl-3 butanoïque a été déterminée par CRAM (9, 10) et par PRELOG et SCHERRER (11) qui ont corrélé la configuration de cet acide à celle de l'acide S(+) phényl-2 propionique.

Selon SORLIN et BERGSON (12) les configurations absolues d'un grand nombre d'acides alkylsucciniques étant connues, une méthode simple et générale consisterait à corréler les configurations des acides phényl-3 alcanoniques par ozonolyse de ces acides en acides succiniques correspondants.



Notons également que la configuration absolue S(+) de l'acide(+) phényl-4 pentanoïque a été corrélée par KAGAN et Coll. (13) à celle de l'acide S(+) 1a, tandis que la configuration R(-) de l'acide(-) phényl-4 pentanoïque a été corrélée à celle du S(+) phényl-2 butanol-1 par BRIENNE et Coll. (14).

En série a (R = méthyle) nous partirons dans un premier temps de l'acide S(+) phényl-3 butanoïque et par ailleurs nous dédoublerons l'acide phényl-4 pentanoïque racémique par la cinchonidine lévogyre. Nous comparerons par la même occasion les puretés optiques et les valeurs absolues du pouvoir rotatoire spécifique de l'acide 5a obtenu par les deux méthodes.

En série b (R = éthyle) nous dédoublerons l'acide phényl-4 hexanoïque racémique et l'inverse optique R(-) 5b isolé, sera cyclisé en vue d'aboutir à l'éthyl-1 dihydro-1,2 naphtalène actif.

En série c (R = isopropyle), l'acide phényl-3 méthyl-4 pentanoïque racémique sera dédoublé par la (+)phényléthylamine et nous engagerons l'acide S(+) 1c dans la même suite des réactions qu'en série racémique pour accéder au dipolarophile correspondant.

II.2 Dédoublement partiel des acides racémiques.

II.2.1 Dédoublement partiel de l'acide phényl-3 butyrique racémique 1a

Le dédoublement de l'acide 1a racémique a déjà été réalisé par ELIEL et Coll. (15).

L'acide racémique en solution dans un mélange éthanol-eau est traité par le (+) α -phényléthylamine. La réaction est exothermique et la précipitation immédiate.

Nous utilisons le premier jet de cristaux sans purification particulière. Le sel d'amine est dissout dans le méthanol et l'acide actif (+) 1a est libéré par un excès d'acide chlorhydrique dilué.

La valeur du pouvoir rotatoire mesuré à 23°C $\alpha = + 27,48$ permet de calculer la pureté optique à partir des données de la littérature (13), soit 48,6 %.

Les caractéristiques physiques sont identiques à celles de l'acide racémique (tableau I).

II.2.2. Dédoublement partiel de l'acide phényl-3 méthyl-4 pentanoïque 1c

SORLIN et BERGSON (12) qui ont dédoublé l'acide 1c en faisant réagir l'acide racémique avec la quinine, dans un mélange éthanol-

eau à chaud décrivent ainsi leurs résultats :

" Le sel de quinine précipite lentement (48 heures) et on le recristallise 5 fois dans le mélange éthanol-eau (les proportions éthanol-eau varient en cours de recristallisation).

Le pouvoir rotatoire spécifique de l'acide libéré (+) 1c est :

$$[\alpha]_D^{25} = + 40,6 \text{ (benzène)}$$

Les eaux-mères de chaque recristallisation sont traitées par la cinchonidine. Le sel obtenu est également soumis à 5 recristallisations dans l'éthanol-eau.

Le pouvoir rotatoire spécifique de l'acide (-) 1c est :

$$[\alpha]_D^{25} = -40,5 \text{ (benzène)}"$$

En procédant de cette manière, nous avons obtenu l'acide (+) 1c ayant un pouvoir rotatoire spécifique égal à :

$$[\alpha]_D^{23} = + 40,5 \text{ (benzène)}$$

Cependant, comme nous ne disposions pas d'une quantité suffisante de quinine pour dédoubler une grande quantité d'acide 1c nous avons alors utilisé la (+) α -phényléthylamine.

La réaction est également exothermique et la précipitation immédiate. On la laisse se poursuivre quelques heures. Le sel obtenu est recristallisé deux fois dans le mélange éthanol-eau.

L'acide actif (+) 1c est libéré par hydrolyse acide. Le pouvoir rotatoire est de 28,5 soit une pureté optique de 70 %.

Les caractéristiques physiques sont identiques à celles observées en série racémique et données dans le tableau III.

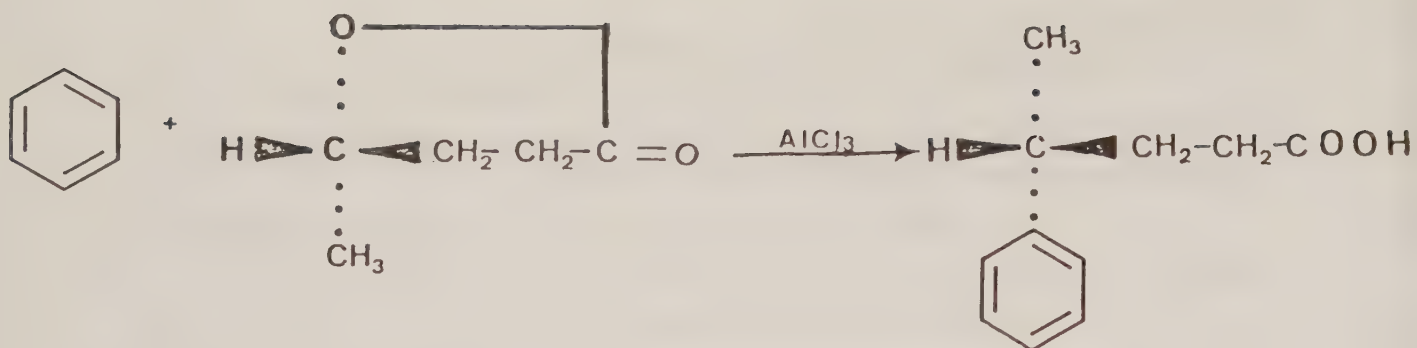
II.2.3. Dédoublement partiel de l'acide phényl-4 pentanoïque racémique 5a

LEVENE et MARKER (16) avaient les premiers isolé l'acide (+) phényl-4 pentanoïque ; leurs résultats semblent toutefois erronés.

KAGAN et Coll. (13) ont synthétisé l'acide (+) phényl-4 pentanoïque par carbonatation et hydrolyse du (+) phényl-3 bromo-1 butane.

L'acide (+) 5a a également été obtenu par KENYON et SYMONS (17) à partir de l'acide (-) phényl-2 propanoïque.

Enfin BRAUMAN et PANDELL (18) par action de la S(-) γ -valérolactone sur le benzène, ont préparé l'acide R(-) phényl-4 pentanoïque très fortement racémisé; dans ce cas la racémisation s'explique puisque le carbone asymétrique est siège de la réaction.



S(-) δ -valérolactone

acide R(-) phényl-4 pentanoïque

Nous avons adapté au dédoublement de cet acide la méthode décrite par DELEPINE et LAREZE (5) concernant le dédoublement de l'acide α -éthyl acétique. Cette méthode a été modifiée par GOLD-AUBERT (19) et par SAMDAHL et BERG (20).

Nous avons donc salifié l'acide racémique par la cinchonidine lévogyre puis recristallisé le sel obtenu dans l'éthanol à 50 %. L'acide optiquement actif (+) 5a est libéré par hydrolyse acide (HCl à 10 %). Le pouvoir rotatoire est de 15,5 soit une pureté optique de 95,7 %.

II.2.4. Dédoublement partiel de l'acide phényl-4-hexanoïque racémique 5b

LEVENE et MARKER ont également isolé l'acide (-) 5b (15)

Engagé dans une synthèse malonique le tosylate du (+) phényl-2 butanol donne l'acide R(-)phényl-4 hexanoïque (14). Cette configuration est en accord avec celle donnée par d'autres auteurs (21, 22, 23)

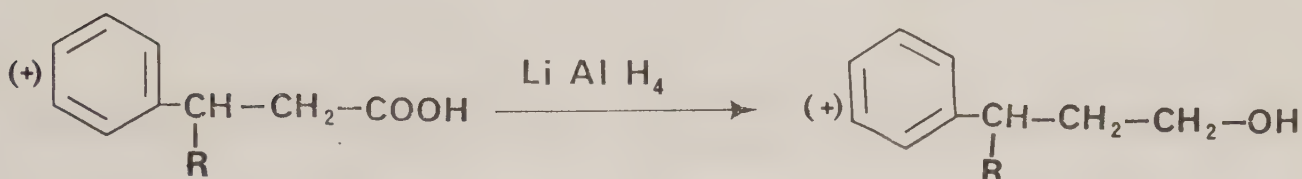
Nous avons dédoublé l'acide 5b racémique par traitement avec la cinchonidine. Le procédé suivi est celui que nous venons de décrire au paragraphe II.2.3.

Après libération de l'acide actif, le brut réactionnel a été purifié par distillation. Nous avons observé que l'acide (-) 5b se prenait en masse. Le point de fusion est inférieur à 45°C.

L'activité optique est égale à -8, soit une pureté optique de 85 %.

II.3 Réduction des acides (+) 1a, obtention de (+) phényl-3 alkyl-3 propanol-1 (+) 2a et (+) 2c .

Comme en série racémique les acides (+) 1a et (+) 1c sont réduits par LiAlH_4 selon la réaction suivante :



(+) 1a R = méthyle

(+) 2a R = méthyle

(+) 1c R = isopropyle

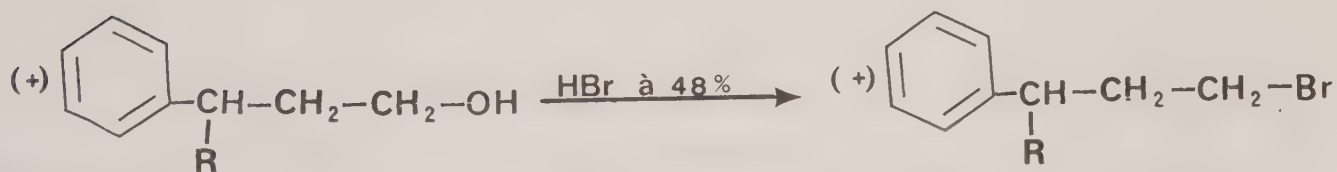
(+) 2c R = isopropyle

Les rendements et les caractéristiques physiques sont les mêmes que ceux observés en série racémique.

II.4 Halogénéation des composés (+) 2; obtention de (+) phényl-3 alkyl-3 bromo-1 propanes

Par action de l'acide bromhydrique azéotropique, les composés

(+) 2 donnent les dérivés bromés correspondants :



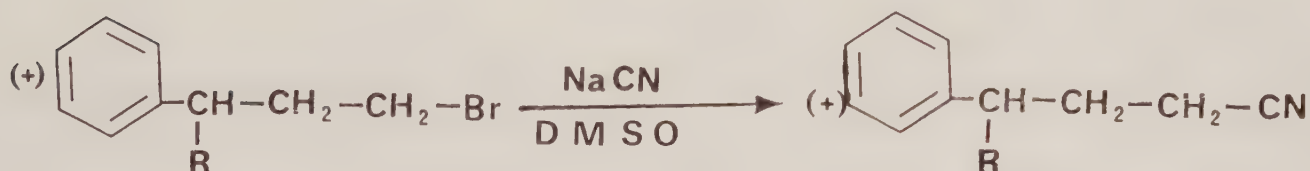
(+) 3a R = méthyle

(+) 3c R = isopropyle

Les caractéristiques physiques et les rendements sont identiques à ceux donnés en série racémique.

II.5 Synthèse du (+) phényl-4 valéronitrile (+) 4a et du (+) phényl-4 hexanonitrile (+) 4c

Le traitement des dérivés bromés (+) 3a et (+) 3c par le cyanure de sodium dans le D.M.S.O. donne les nitriles correspondants.



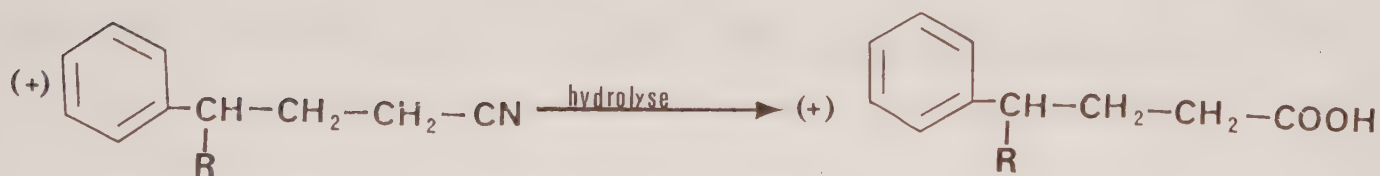
(+) 4a R = méthyle

(+) 4c R = isopropyle

Les caractéristiques physiques et les rendements sont identiques à ceux des composés correspondants racémiques.

II.6 Synthèse des acides (+) phényl-4 pentanoïque (+) 5a et du (+) phényl-4 méthyl-5 hexanoïque (+) 5c

Nous avons obtenu les acides (+) 5a et (+) 5c par hydrolyse en milieu acide des nitriles (+) 4a et (+) 4c selon la réaction :



(+) 5a : R = méthyle

(+) 5c : R = isopropyle

Les caractéristiques spectrales et les rendements sont identiques à ceux des composés racémiques correspondants.

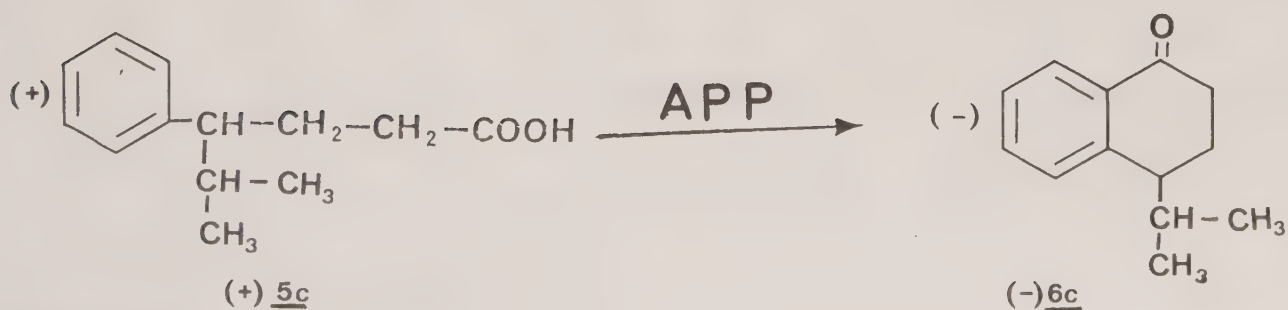
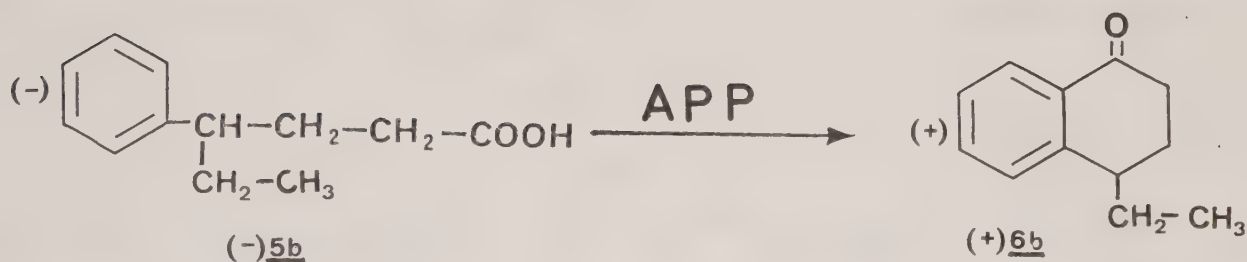
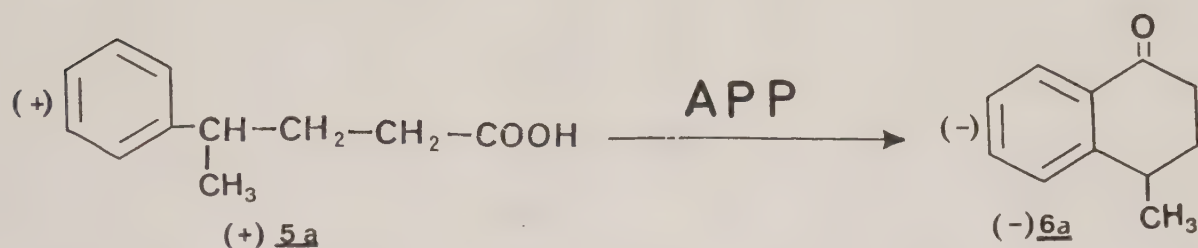
II.7 Cyclisation des acides phényl-4 alkyl-4 butanoïques actifs

Obtention des tétralones-1 substitués en -4 actives (-) 6a et (+) 6b.

Seule la (-) méthyl-4 tétralone-1 est décrite dans la littérature. Elle a été obtenue par cyclisation de l'acide S(+) phényl-4 pentanoïque dans l'anhydride trifluoroacétique (13).

Les acides (+) 5 obtenus soit par dédoublement des racémiques, soit par hydrolyse des nitriles (+) 4 ont été cyclisés dans l'acide polyphosphorique à 85 % entre 100 - 110°C, selon le mode opératoire de HEIMGARTNER et Coll. (24).

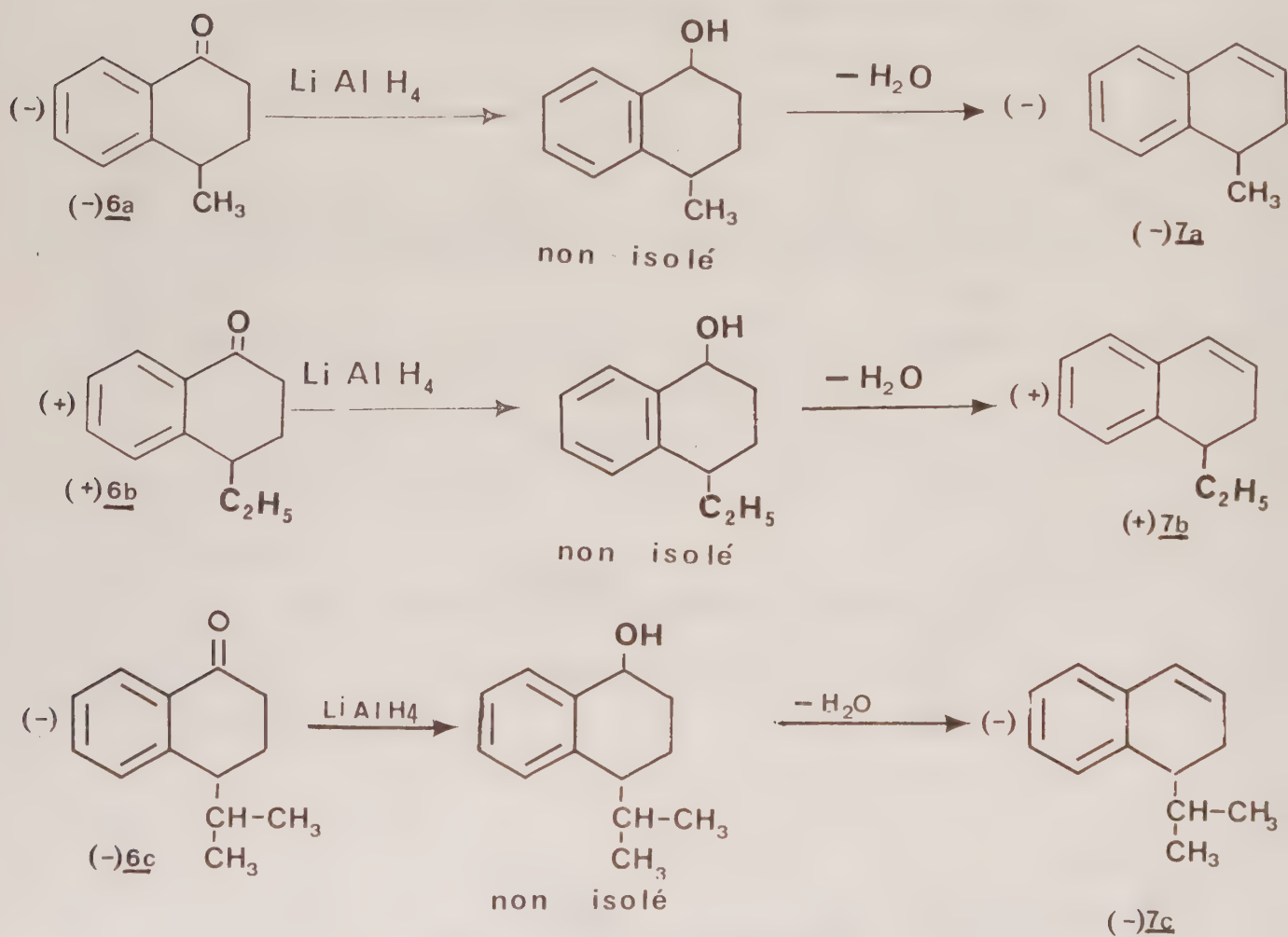
Les réactions rendant compte de cette cyclisation peuvent être schématisées comme suit :



II.8 Synthèse des dihydro-1,2 naphthalènes substitués en 1 actifs.

La littérature ne rapporte aucun alkyl-1 dihydro-1,2 naphthalène ayant fait l'objet d'un dédoublement ou même obtenu par synthèse asymétrique.

Comme en série racémique, les tétralones 6 seront réduites par LiAlH_4 pour donner les tétralols-1 substitués en 4. La déshydratation de ces alcools nous permettra d'accéder aux alkyl-1 dihydro-1,2 naphthalènes présentant une activité optique. Les réactions relatives à l'obtention de nos dipolarophiles sont les suivantes :



COMPOSES ACTIFS DE LA SERIE a : R = METHYLE

Composés	d^{23}_{20} (1)	C g/cm ³ (solvant)	activ. optique α_D^{23} (2)	pouvoir rot. spéc. (litt.)	Configuration absolue	Pureté optique %
<u>1a</u> dédoublé	1,06	pur	+ 27,48 [*]	58,5 (9,10)	S (+)	47
<u>2a</u>	0,986	pur	+ 20,2 [*]	0,38 (9,10)	S (+)	50
<u>3a</u>	1,364	pur	+ 29,1 [*]	61,4 (13)	S (+)	47,5
<u>4a</u>	0,997	pur	+ 43,58 [*]	87 (ce travail)	S (+)	50
<u>5a</u>	1,03	pur	+ 16,5 [*]	18,2 (13)	S (+)	N.B.
<u>5a</u> (par dédoublement)	1,03	pur	+ 15,5 ^{**} à 16°C	18,2 (13)	S (+)	85
<u>6a</u>	1,07	pur	- 14 à 17° ^{***}	- 15,6	S (-)	89
<u>7a</u>	0,972 à 21°C	pur 0,036 dans dioxane	- 44,2 ^{***} - 48,8 ^{***}	Ce travail	S (-)	85

- (1) Les densités sont prises à l'aide d'un picnomètre
- (2) * polarimètre Laurent-Jobin Yvon ($l = 2$ dm)
 - ** polarimètre Zeiss ($l = 0,5$ dm)
 - *** polarimètre digital ($l = 0,5$ dm)

N.B. : La comparaison avec les résultats de la littérature reste difficile car les auteurs utilisent indifféremment les symboles α (activité optique mesurée) et (α) pouvoir rotatoire spécifique).

Toutefois hormis le cas "aberrant" de 5a issu de 1a par transformations successives, la corrélation avec les résultats de la littérature reste correcte. Nous considérerons donc que le méthyl-1 dihydro-1,2 naphtalène isolé est de pureté optique 85%.

TABLEAU IX

COMPOSES ACTIFS DE LA SERIE b R = ETHYLE

Composés	d_{20}^{20} (1)	C g/cm ³ (solvant)	α_D^{21}	α D réf.	Pureté opt. %	configuration absolue
(-) <u>5b</u>	-	0,007* éthanol	-8**	à 25°C -11,7 (14)	70%	R (-) (14)
(+) <u>6b</u>	1,05*	pur dioxane	+ 48,7* + 25,7**	α à 21°C 69,5 ce 36,5 travail	70%	R (+)
(+) <u>7b</u>	0,9586	pur dioxane	+ 80,3* + 37,67**	α 21°C 114,5 ce 105 travail	70%	R (+)

(1) Les densités sont prises à l'aide d'un picnomètre

* polarimètre Zeiss (λ = 0,5 μ m)

** polarimètre digital (λ = 0,5 μ m)

TABLEAU X

COMPOSES ACTIFS DE LA SERIE C : R = ISOPROPYLE

Composés	C g/cm ³ (solvant)	21 D	réf	Configuration absolue	Pureté optique
<u>1c</u>	0,004 benzène	+ 28,5*	à 25°C + 40,6	S (+)	70%
<u>2c</u>	0,004 benzène	+ 12*	à 21°C + 17 (ce travail)	S (+)	70%
<u>3c</u>	0,004 benzène	+ 47,5*	+ 67,8 (ce travail)	S (+)	70%
<u>4c</u>	0,004 benzène	+ 53*	+ 75,7 (ce travail)	S (+)	70%
<u>5c</u>	0,004 benzène	+ 3*	+ 4,5 (ce travail)	S (+)	70%
<u>6c</u>	0,004 benzène	- 46,5*	- 66,5 (ce travail)	S (-)	70%
<u>7c</u>	0,004 benzène	- 42*	- 60 (ce travail)	S (-)	70%

* polarimètre digital

PARTIE EXPERIMENTALE

- - - - -

I.- DEDOUBLEMENT DES ACIDES 5

I.1 Dédoublément de l'acide phényl-3 butyrique 1a

Nous avons opéré selon le mode opératoire décrit par ELIEL et coll.(15). A une solution de 80 g. (0,48 mole) d'acide phényl-3 butyrique dans 228 ml d'eau, on ajoute 55,6 g. de (+) α -phényléthylamine. La réaction est exothermique.

Au bout de cinq minutes, des cristaux se séparent. La cristallisation une fois amorcée se poursuit lentement. Le sel d'amine est filtré. P.F. : 139-141°C

Nous n'avons utilisé que le premier jet de cristaux que nous avons recristallisé deux fois dans le mélange éthanol-eau, puis dissout dans un excès d'acide chlorhydrique dilué. On extrait à l'éther, lave une fois à l'aide de l'acide chlorhydrique dilué, ensuite à l'eau. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant par évaporation, on obtient une huile qu'on purifie par distillation sous vide.

On recueille à 130)2°/2,5 mm de Hg 30 g. d'acide dextrogyre.
Activité optique : $\alpha = + 27,48$ (acide pur)
Pureté optique : 47 %

I.2 Dédoublément partiel de l'acide 1c

A une solution de 38 g. (0,198 mole) d'acide phényl-3 méthyl-4 pentanoïque dans 90 ml d'éthanol et 95 ml d'eau, on ajoute 24 g. (0,198 mole) de (+) α -phényléthylamine. La réaction est exothermique. Au bout de quelques minutes des cristaux se séparent. La cristallisation amorcée se poursuit pendant 2 à 3 heures. Le sel d'amine formé (51,5 g.) est filtré. P.F. : 133-4°C Les cristaux blancs sont dissous dans le méthanol à froid et la solution est versée dans un excès de HCl dilué. On extrait à l'éther, lave une fois avec l'acide chlorhydrique dilué ensuite à l'eau. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant l'acide actif précipite (31 g.)
Activité optique : $\alpha = + 28,5$ (C = 0,004 benzène)
Pureté optique : 70 %

I.3 Dédoublément partiel de l'acide phényl-4 pentanoïque 5a

Dans un erlenmeyer de 1 litre contenant 620 ml d'éthanol à 50%, on dissout 67 g. (0,37 mole) d'acide phényl-4 pentanoïque. On ajoute 92,6 g. (0,31 mole) de cinchonidine lévogyre.

L'erlenmeyer est surmonté d'un réfrigérant à reflux et placé dans un bain-marie. Le mélange est chauffé doucement jusqu'à la dissolution complète de la cinchonidine. La température maximum est de 80°C.

Après une nuit de repos à la température ordinaire, les cristaux déposés sont essorés, lavés à l'éthanol à 50% et séchés à l'étuve à 90°C.

Le sel de cinchonidine est recristallisé dans l'éthanol à 50%. (quantité égale à trois fois le poids en sel).

L'évolution du pouvoir rotatoire du sel de cinchonidine est suivi au polarimètre.

A partir de la 5^e recristallisation, nous avons observé une stabilisation du pouvoir rotatoire du sel. Nous l'avons alors dissout dans HCl à 10%.

On épuise à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium. Le solvant est éliminé par évaporation et l'acide brut distillé sous pression réduite.

Activité optique : $\alpha = + 15,5$ (acide pur)

Pureté optique : 85 %

I.4 Dédoublément de l'acide phényl-4 hexanoïque 5 b

Dans un erlenmeyer de 1 litre contenant 642 ml d'éthanol à 50% à chaud on dissout 75 g. (0,39 mole) d'acide phényl-4 hexanoïque.

On ajoute 96 g. (0,32 mole) de cinchonidine lévogyre. L'erlenmeyer est surmonté d'un réfrigérant à reflux et placé dans un bain-marie. Le mélange est chauffé doucement jusqu'à la dissolution complète de la cinchonidine. La température maximum est de 80°C. Après une nuit de repos, le sel de cinchonidine est filtré, lavé à l'alcool à 50% et séché à l'étuve à 80°C. On obtient ainsi 150 g. de sel qu'on recristallise dans le même solvant.

A partir de la 4^e recristallisation, nous avons observé une stabilisation du pouvoir rotatoire.

Le sel est dissout dans HCl à 10%. On épuise à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium. Après élimination d'éther nous avons distillé l'acide obtenu.

Activité optique : $\alpha = - 8$ (0,007 éthanol)

Pureté optique : 70%

B I B L I O G R A P H I E

- - - - -

- (1) J.D.MORRISON et H.S.MOSHER, Asym.React.Prentice-Hall, Inc.
Englewood Clifts. M.J. (1971)
- (2) A.HOREAU, J.P.GUETTE et R.WEIDMANN, Bull.Soc.Chim.Fr.1966, p.3513
- (3) J.H.BREWSTER, Tetrahedron, 1961, 13, 106
- (4) J.H.BREWSTER, J.Am.Chem.Soc. 1959, 81, 5475
- (5) M.DELEPINE et F.LAREZE, Bull.Soc.Chim.Fr., 1955, p.104
- (6) A.HOREAU, Bull.Soc.Chim.Fr., 1964, p.2673
- (7) V.PRELOG, Helv.Chim.Acta., 1953, 36, 308
- (8) A.HOREAU, Tetrahedron Letters, 1961, 12, 506
- (9) D.J.CRAM, J.Am.Chem.Soc., 1952, 74, 2137
- (10) D.J.CRAM, J.Am.Chem.Soc., 1952, 74, 2149
- (11) V.PRELOG et H.SCHERRER, Helv.Chim.Acta., 1959, 42, 2227
- (12) G.SORLIN et BERGSON, Ark.Kemi., 1968, 29 (52) 593
- (13) J.BARRY, H.B.KAGAN et G.SNATZKE, Tetrahedron, 1971, 27, 4737
- (14) M.BRIENNES, C.OUANNES et J.JACQUES, Bull.Soc.Chim.Fr., 1967, p.613
- (15) E.L.ELIEL, P.H.WILHENS et F.T.FANG, J.Org.Chem. 1957, 22 (3) 231
- (16) P.A.LEVENE et R.E.MARKER, J.Biol.C hem., 1933, 110, 329
- (17) J.KENYON et M.C.R.SYMONS, J.Chem.Soc.,1953, p.3580
- (18) J.I.BRAUMAN et A.J.PANDELL, J.Am.Chem.Soc.,1967, 87, 5421
- (19) Ph.GOLD-AUBERT, Helv.Chim.Acta, 1958, 46 (6) 1512
- (20) B.SAMDAHL et B.BERG, Bull.Soc.Chim.Fr., 1949, p.461
- (21) W.A.BONNER et T.W.GREENLEE, J.Am.Chem.Soc., 1959, 81, 3336
- (22) L.LARDICCI, R.MENICAGLI et P.SALVADORI, Gazz.Chim.Ital.,1968,98,738
- (23) W.KIRMSE et W.GRUBER, Ber., 1971, 104, 1795
- (24) H.HEIMGARTNER, L.ULRICH, H.J.HAMSEN et H.SCHMID
Helv.Chim.Acta., 1971, 54 (7) 2313

SYNTHESE DES DIARYLNITRILIMINES ET CYCLOADDITION SUR LES
DIHYDRO-1,2 NAPHTALENES

III.1 Généralités :

HUISGEN (1) a défini les dipôles-1,3 comme un enchaînement a-b-c qui possède sur l'atome a un sextet électronique, c'est-à-dire une couche de valence incomplète à laquelle est associée une charge formelle positive, le centre de charge négative c portant un doublet libre. La molécule correspondant à cette forme mésomère est instable à moins qu'il y ait une forme mésomère où a possède un octet. C'est le cas des nitrilimines qui sont donc des dipôles-1,3 à stabilisation en octet.

Ils se dimérisent très facilement; on peut cependant les "piéger" avec un dipolarophile d = e, comme l'indiquent les formules suivantes (page 66) qui conduisent à l'un ou l'autre (ou les deux) des produits de cycloaddition. L'union d'un tel dipôle-1,3 possédant 4 électrons π répartis sur les trois atomes avec un système de deux électrons π répartis sur deux atomes se fait par un déplacement cyclique d'électrons. Les deux nouvelles liaisons simples σ se forment en même temps dans un processus concerté à plusieurs centres donnant naissance à un hétérocycle pentagonal. De l'union avec les alcènes ou les alcynes par exemple résultent respectivement des Δ^2 -pyrazolines et des pyrazoles (3).

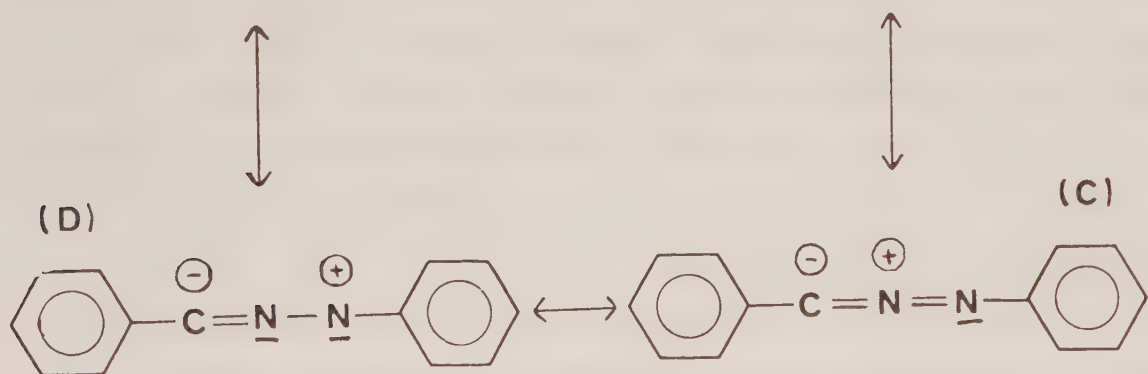
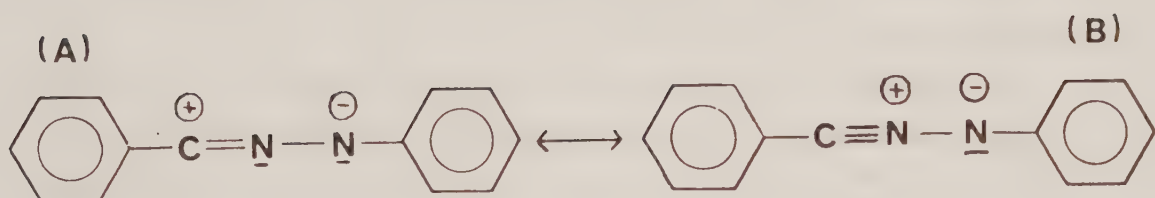
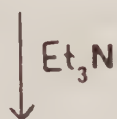
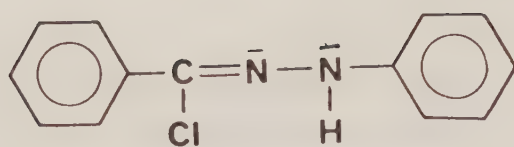
A partir des considérations de HUISGEN résultant d'études cinétiques et mécanistiques (2) on peut retenir les résultats suivants :

a/ La diphénylnitrilimine présente deux formules limites en octet (B) et (C) dont la participation à l'état fondamental a pour conséquence une compensation partielle des charges et ce serait un contresens que d'admettre que ces dipôles-1,3 doivent avoir un moment électrique élevé.

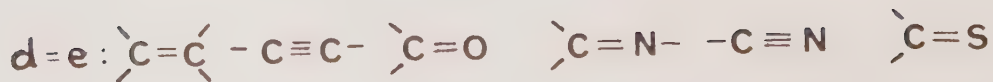
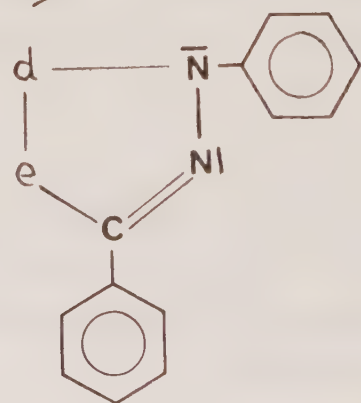
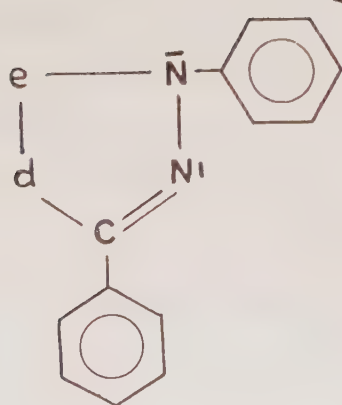
b/ Non moins caractéristique est le phénomène constitué par le fait que, dans les deux formules limites à sextet (A) et (D), la charge positive et la charge négative peuvent s'échanger. Il n'est donc pas possible, a priori, de localiser un centre nucléophile et un centre électrophile.

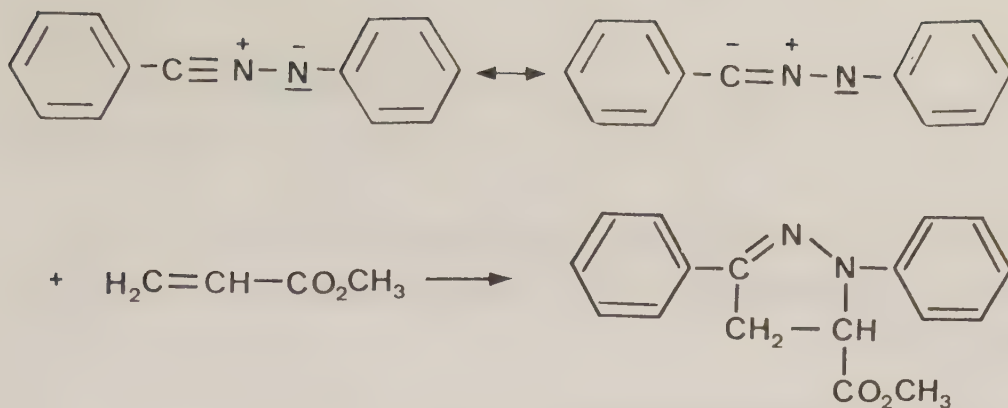
Ceci trouve une confirmation dans le comportement avec les éthylènes monosubstitués. Que ce substituant soit attracteur ou donneur d'électrons, il apparaît toujours en position -5 dans la Δ^2 -pyrazoline (3).

De plus, un grand nombre de faits expérimentaux montre sans ambiguïté l'importance des facteurs stériques dans l'orientation de l'addition.



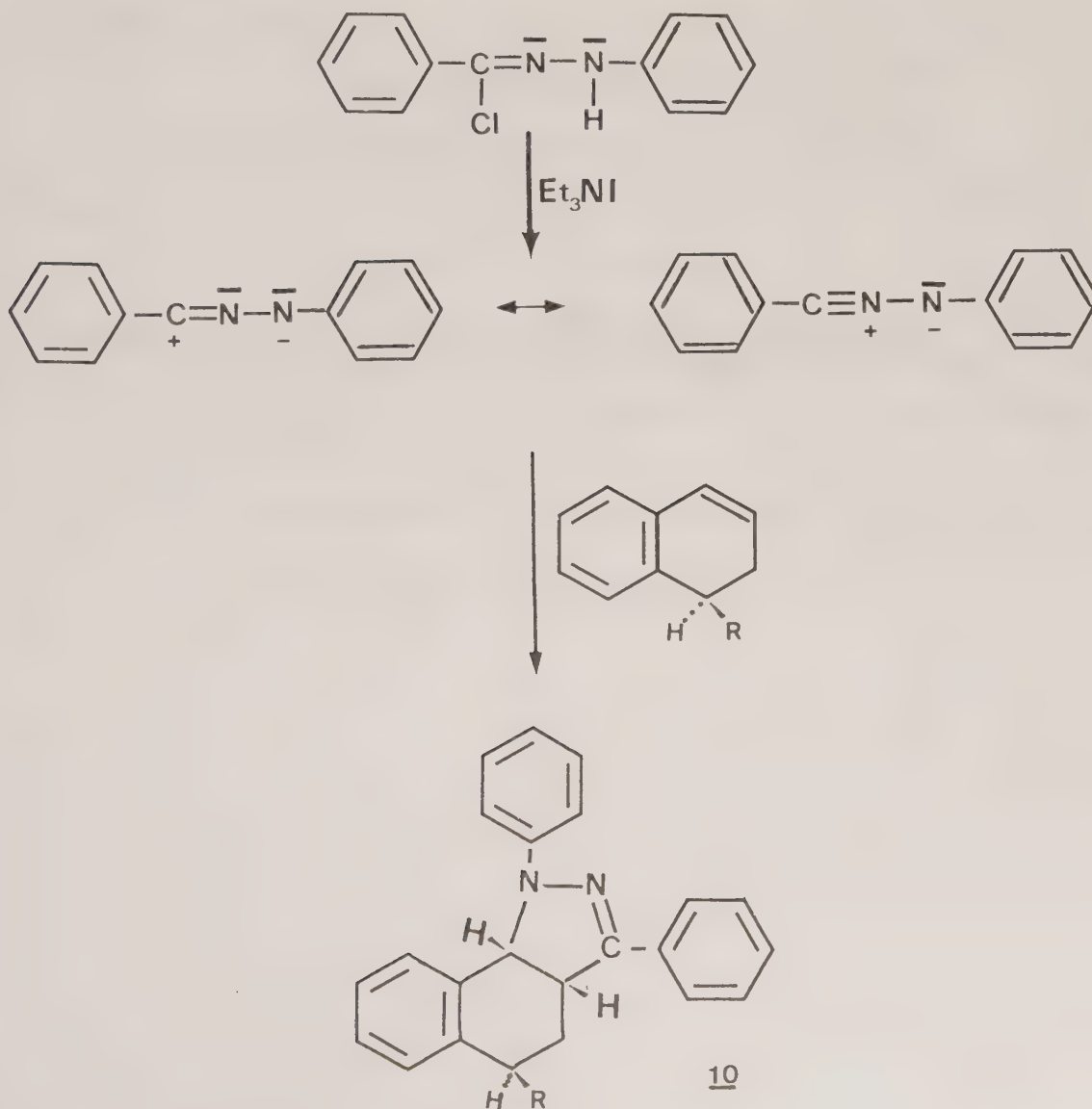
$d = e$





c/ Toutefois, dans le même article (3), HUISGEN fait remarquer que la formule limite (A) peut servir comme représentation commode de la réactivité des diarylnitrilimines.

Au cours de la réaction de cycloaddition, la triéthylamine libère la diarylnitrilimine. D'après les travaux antérieurs (3) nous pouvons représenter la suite des réactions selon le schéma :

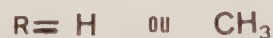
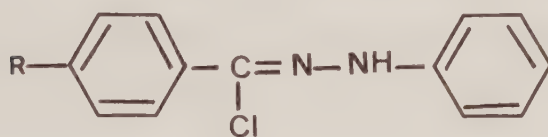


Dans le cadre du programme de recherches, certains membres de notre équipe ont fait réagir les diarylnitrilimines avec divers dipolarophiles (4, 5, 6, 7, 8, 9).

Nous avons à notre tour engagé surtout la diphénylnitrilimine dans la réaction de cycloaddition avec les dipolarophiles décrits précédemment (chapitres I et II).

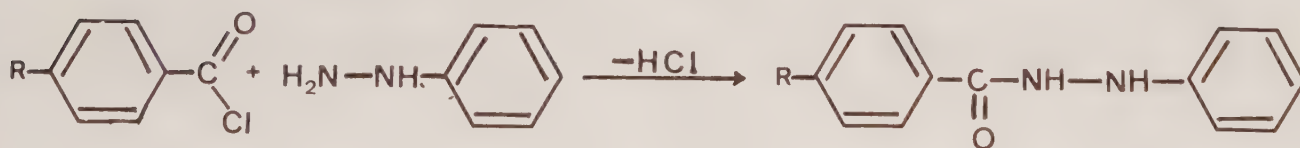
III.2 Synthèse de diarylnitrilimines :

Nous avons préparé les deux précurseurs suivants :



III.2.1 Préparation des β -aroylphénylhydrazines 8

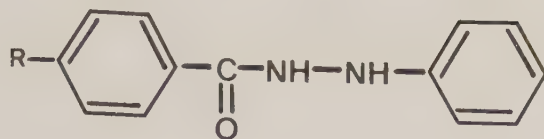
La synthèse des β -aroylphénylhydrazines peut se faire par la réaction suivante :



Le solvant de la réaction peut être, soit l'éther anhydre (10), soit la pyridine sèche (11).

Seule la pyridine sèche a été utilisée dans ce travail.

Caractéristiques physiques de



R	Rdt %	F °C	Solvant de cristallisation	Aspects	Réf.
H	87	168	Ethanol	Petits cris- taux incolores	11
CH ₃	70	172	Ethanol	Aiguilles incolores	4

Sur les spectres d'absorption infra-rouge des β -aroylarylhydrazines, on observe :

$$\nu(\text{N-H}) \text{ à } 3300 \text{ cm}^{-1} \text{ et } \nu(\text{C=O}) \text{ à } 1643 \text{ cm}^{-1}$$

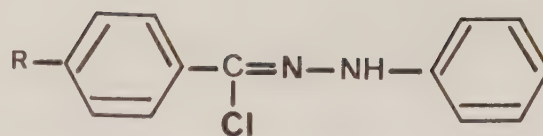
III.2.2 Préparation des α -chloroarylidène phénylhydrazones 9

L'action de PCl_5 en milieu éther éthylique anhydre donne les α -chloroarylidène phénylhydrazones 9.

Caractéristiques physiques de

9 a : R = H

9 b : R = CH₃



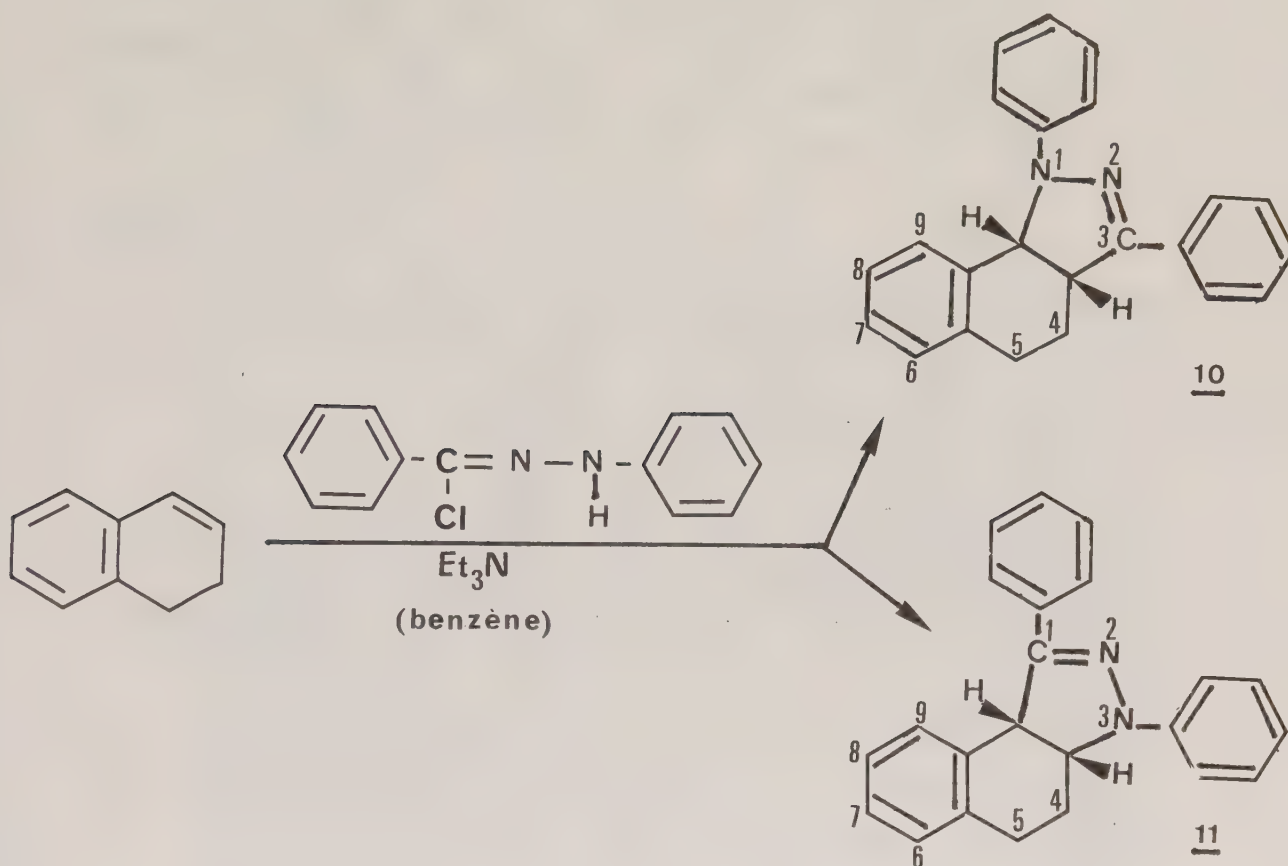
R	Rdt %	F °C	Solvant de cristallisation	Aspects	Réf.
H	40	130	Benzène	Cristaux incolores	11
CH ₃	50	136	Benzène	Cristaux incolores	4

Spectre d'absorption infra-rouge : $\nu(\text{N-H})$ à 3300 cm^{-1}

III.3 CYCLOADDITION DES DIARYLNITRILIMINES AVEC LES DIHYDRO-1,2 NAPHTALENES 7

III.3.1 Sur le dihydro-1,2 naphthalène non substitué.

Si le dipôle et le dipolarophile sont tous deux dissymétriques deux régioisomères peuvent se former. Ainsi, dans le cas du dihydro-1,2 naphthalène, on peut obtenir à priori les deux diphényl-1,3 tétrahydro-3a, 4,5,9b benzo(g)indazole 10 et diphényl-1,3 tétrahydro-3a,4,5,9b benzo(e)indazole 11.



Après traitement décrit dans la partie expérimentale, on isole un produit réactionnel jaune très pâle qui fond à 148-150°C.

HUISGEN et collaborateurs (3) le décrivent comme fondant à la même température et à 151-152°C après quatre recristallisations dans l'alcool.

Mais contrairement à ce qu'ils avançaient, nous pouvons affirmer que la réaction n'est pas régiospécifique mais régiosélective. Ainsi, le spectre de R.M.N. protonique à 250 MHz du brut de la réaction

permet d'observer les signaux correspondants aux deux régioisomères 10 et 11 dans les proportions 80-20 (figure 7)

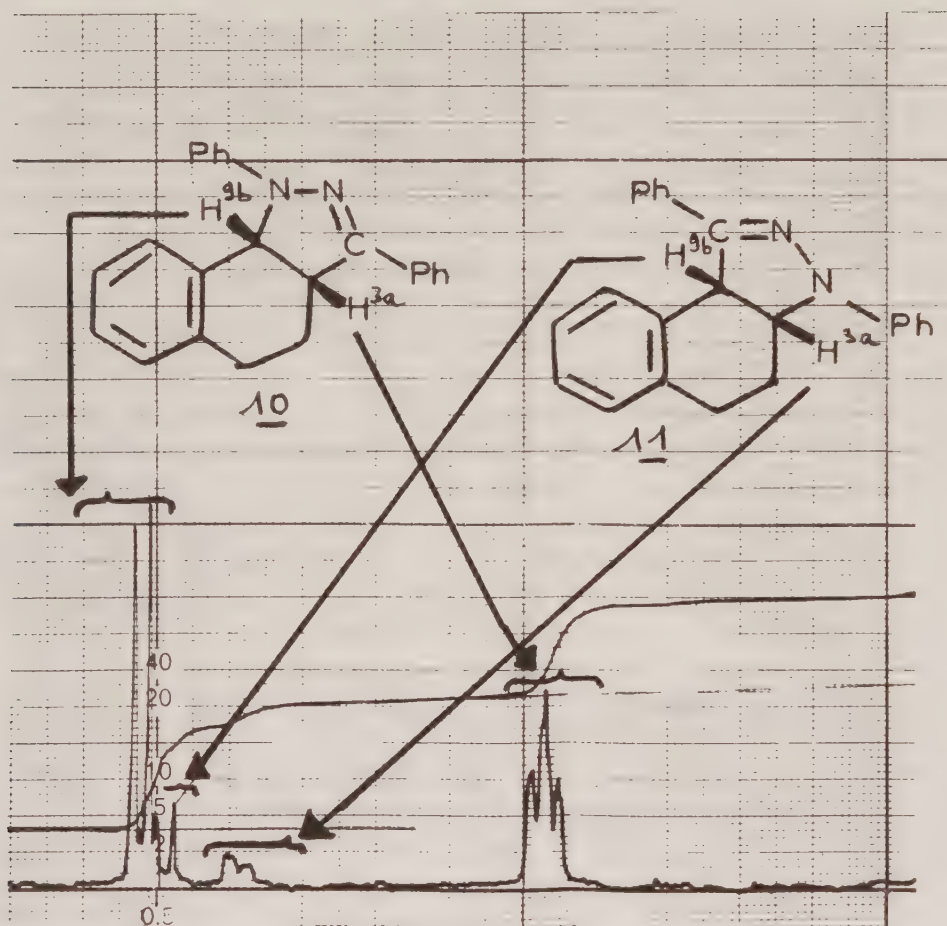
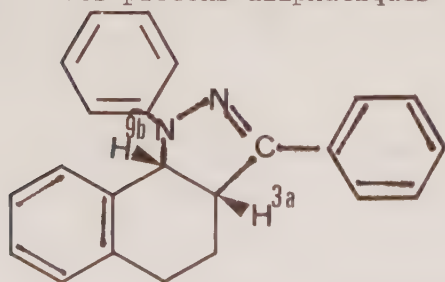


Figure 7 : Spectre de R.M.N. ^1H (250 MHz) du brut de la réaction de la diphenylnitrilimine sur le dihydro-1,2 naphthalène (seuls les signaux des protons aliphatiques tertiaires sont reproduits ici) :

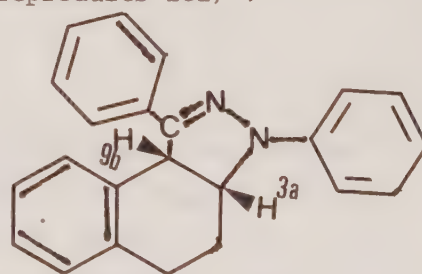


10

$$\delta\text{H}^{9b} = 5,01 \text{ ppm (d)}$$

$$\delta\text{H}^{3a} = 3,93 \text{ ppm (ddd)}$$

$$J = 10,5 \text{ Hz}$$



11

$$\delta\text{H}^{9b} = 4,75 \text{ ppm (d)}$$

$$\delta\text{H}^{3a} = 4,75 \text{ (ddd)}$$

$$J = 11, \text{ Hz}$$

Le proton H^{3a} dans 11 est plus déblindé que le proton correspondant dans 10 du fait de l'influence de l'atome d'azote voisin.

Cette régiosélectivité sera observée pour tous les termes de la série.

III.3.2 Sur les dihydro-1,2 naphthalènes substitués en 1 (7a, 7b, 7c, 7e)

Chaque produit de la réaction de cycloaddition de la diphenylnitrilimine sur les différents dihydro-1,2 naphthalènes substitués en 1 est également un mélange des régioisomères possibles, soit les dérivés substitués en 5 de 10 et 11.

La figure 8 extraite du spectre de R.M.N. 1H (250 MHz) dressé dans le benzène deutérié du brut de la réaction de la diphenylnitrilimine sur le méthyl-1 dihydro-1,2 naphthalène 7a montre aussi les signaux correspondants aux produits 10a et 11a.

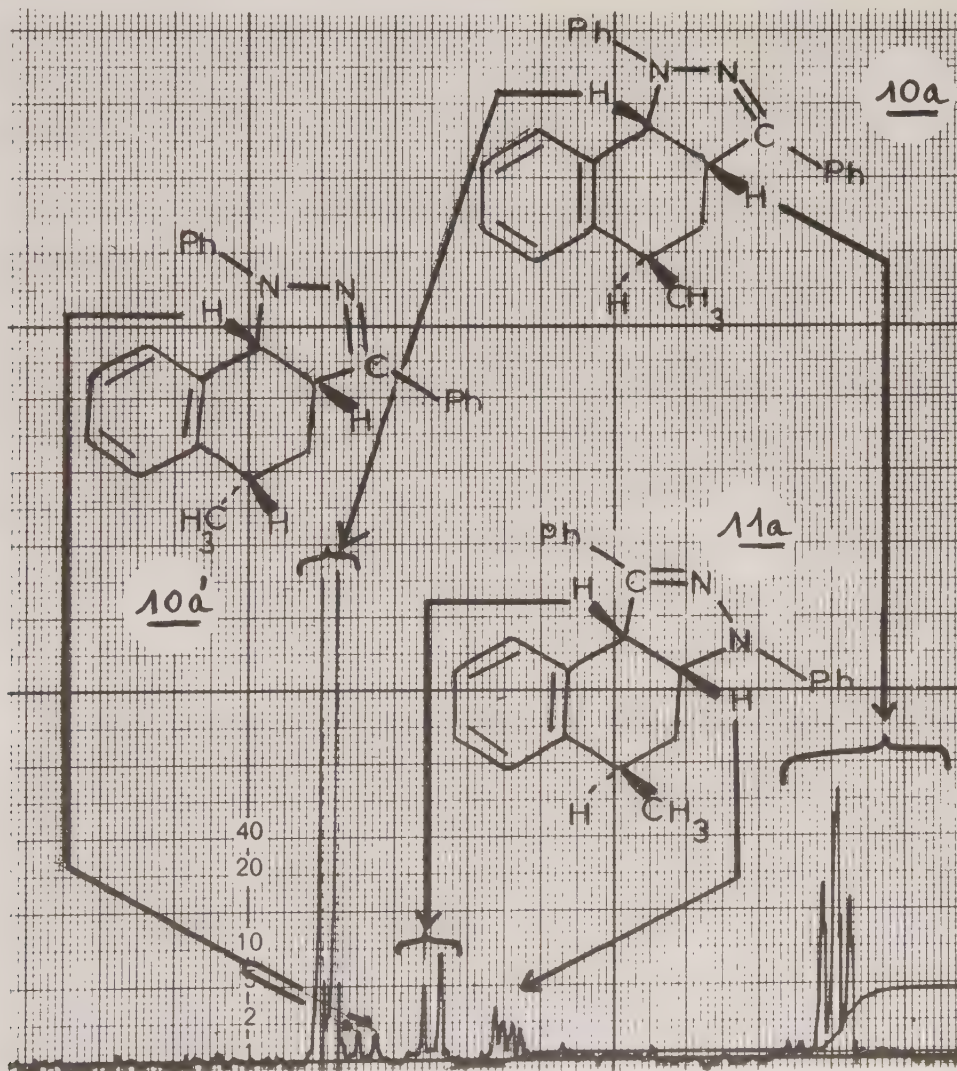
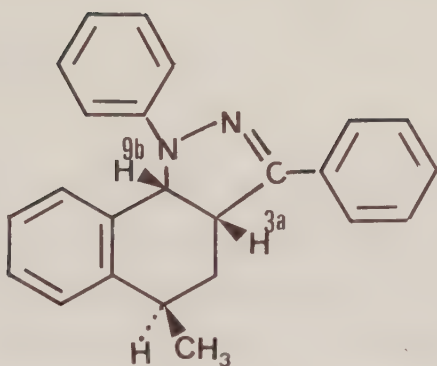
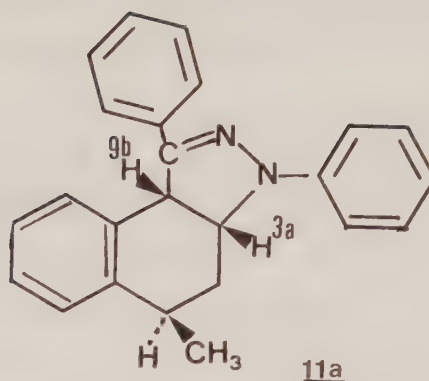


Figure 8 : Spectre R.M.N. 1H (250 MHz) du brut de la réaction de la diphenylnitrilimine sur le méthyl-1 dihydro-1,2 naphthalène



$$\begin{aligned}\delta H^{9b} &= 4,76 \text{ ppm (d)} \\ \delta H^{3a} &= 3,36 \text{ ppm (ddd)} \\ J &= 10,5 \text{ Hz}\end{aligned}$$



$$\begin{aligned}\delta H^{9b} &= 4,45 \text{ ppm (d)} \\ \delta H^{3a} &= 4,27 \text{ ppm (ddd)} \\ J &= 11,5 \text{ Hz}\end{aligned}$$

On peut remarquer que l'on observe également un petit signal doublet à 4,65 ppm qui doit être dû au diastéréoisomère 10'a (de 10a) résultant de l'approche du dipôle du côté le plus encombré (par le méthyle) du dipolarophile.

Cet aspect sera examiné dans le chapitre suivant.

Les proportions respectives de chacun des composés du mélange réactionnel peuvent être obtenues à partir de la courbe d'intégration (10 a : 79%, 11a : 16 %, 10'a : 5%). Le quatrième isomère possible (11'a de même structure plane que 11a mais portant un méthyle en endo) n'a pas été détecté.

Avant d'examiner plus à fond la stéréochimie de la réaction, nous pouvons déjà retenir une première conclusion :

La réaction n'est pas régiospécifique mais régiosélective.

L'ensemble des résultats est rassemblé dans le tableau suivant.

TABLEAU XIII

Cycloadduits résultant de l'action de la
diphénylnitrilimine sur les dihydro-1,2 naphtalènes

R	Rdt %	Régioisomères		F °C du mélange
		<u>10</u> %	<u>11</u> %	
H	75	80	20	148 - 150
CH ₃	70	<u>10a</u> : 84	<u>11a</u> : 16	168 - 169
C ₂ H ₅	69	<u>10b</u> : 70	<u>11b</u> : 30	114 - 116
isoPr	69	<u>10c</u> : 80	<u>11c</u> : 20	150 - 151
C ₆ H ₅	50	<u>10e</u> : 80	<u>11e</u> : 20	186 - 187

Les proportions correspondant à chacune des orientations possibles de la cycloaddition restent voisines quel que soit le substituant fixé en 1 sur le dipolarophile. La proportion correspondant à l'orientation majoritaire représente bien sûr le total des deux diastéréoisomères lorsqu'ils sont présents. La proportion relative à chacun d'eux sera décrite et analysée dans le chapitre suivant.

Les résultats de l'oxydation ménagée que nous exposons plus loin confirment qu'il s'agit d'un phénomène de régioisomérisation.

Par cristallisation fractionnée dans le toluène, nous avons séparé et obtenu le régioisomère majoritaire à l'état pur à partir de quatre des mélanges ci-dessus :

<u>10</u>	F = 152°C	<u>10b</u>	F = 123-4°C
<u>10a</u>	F = 213-4°C	<u>10e</u>	F = 189°C

III.3.3 Cycloaddition de la diphénylnitrilimine sur le diméthyl-1,1 dihydro-1,2 naphthalène 7f.

On opère selon le mode opératoire général qui sera décrit dans la partie expérimentale et on isole un brut de réaction avec un rendement de 53%

F = 170-2°C

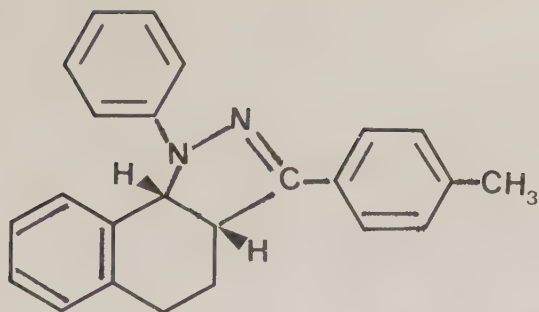
Il est constitué d'un mélange des deux régioisomères 10f (85%) et 11f (15%)

III.3.4 Cycloadditions de la C-paratolyl N-phénylnitrilimine sur les dihydro-1,2 naphthalène 7 et le (-) méthyl-1 dihydro-1,2 naphthalène(-)7a.

Cet autre dipôle porte un méthyle sur l'un des noyaux aromatiques.

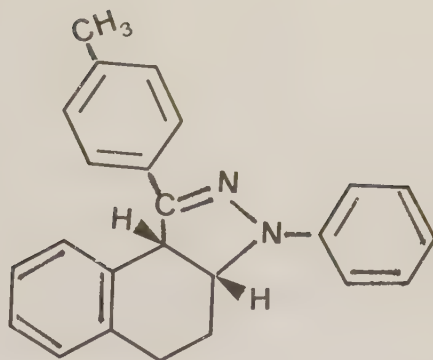
Cette substitution n'apporte pas de différence notable dans la régiosélectivité observée.

On obtient à chaque fois un mélange de régioisomères dans les mêmes proportions que celles observées dans le cas de la diphénylnitrilimine.



14

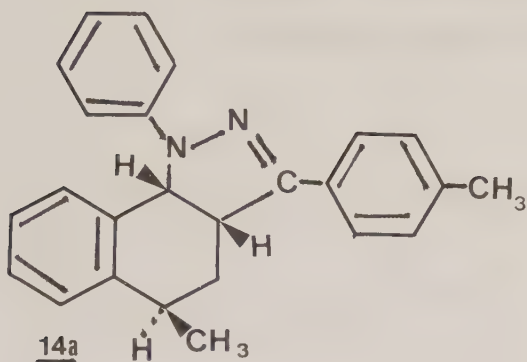
80 %



15

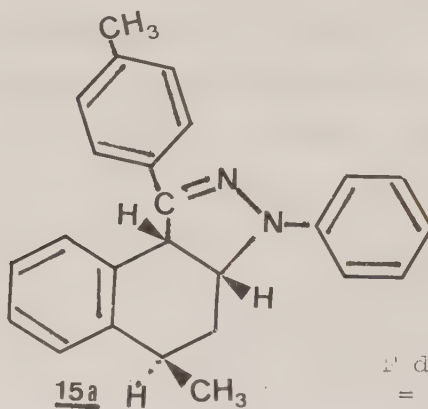
20 %

F du mélange
= 116 °C



14a

80 %



15a

20 %

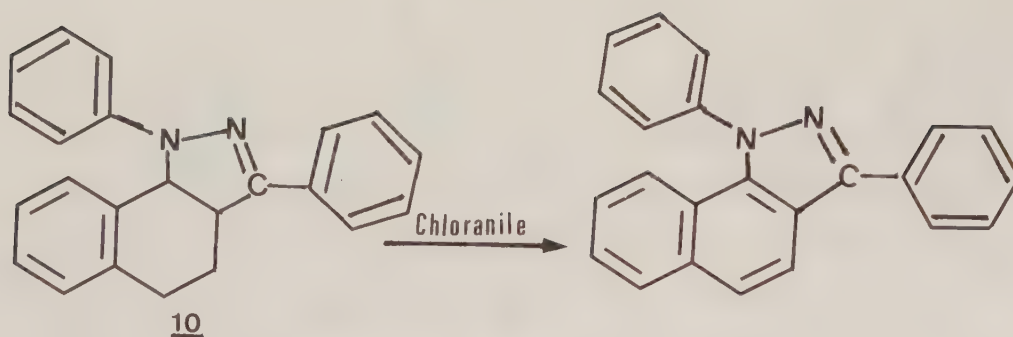
F du mélange
= 204-5 °C

Ce dernier mélange purifié par recristallisation fractionnée permet d'isoler le cycloadduit majoritaire pur, F = 213-14°C. Il s'agit ici d'un produit dérivant d'un dipolarophile optiquement actif.

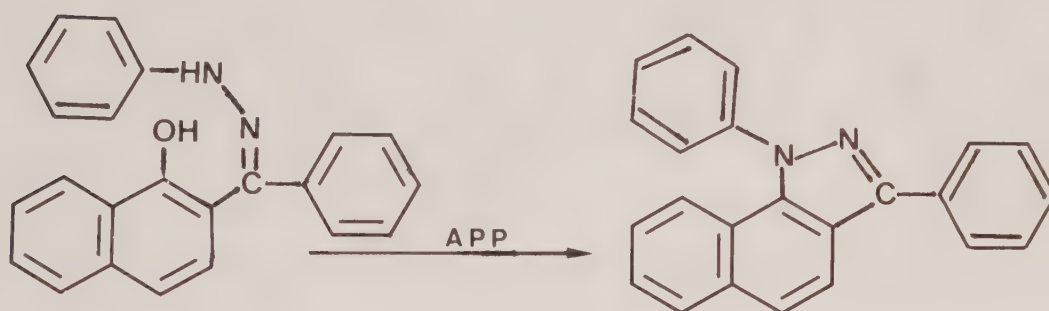
Ayant préparé trois dipolarophiles optiquement actifs, nous les avons également engagé dans les réactions de cycloaddition et nous indiquerons leurs propriétés optiques dans le chapitre IV.

IV.- Hétéroaromatisation des cycloadduits obtenus.

Dans leur travail, HUISGEN et collaborateurs (3) décrivent l'aromatisation complète du cycloadduit 10 par action du chloranile selon la réaction

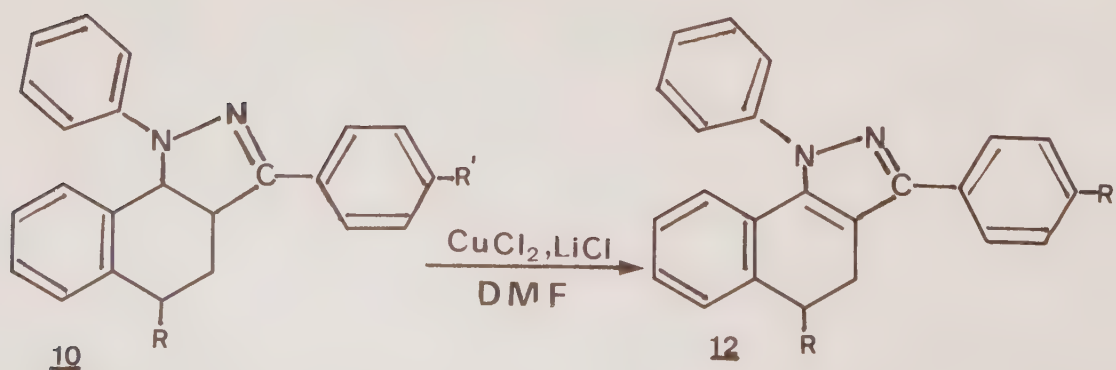


C'est d'ailleurs par cette réaction qu'il prouve la structure du régioisomère majoritaire en cyclisant la phénylhydrazone du benzoyl-2 α -naphtol dans l'A.P.P.



Nous n'avons pas voulu répéter cette réaction pour la série des composés obtenus et nous avons au contraire mis en oeuvre une réaction d'oxydation sélective qui conduit à l'aromatisation du seul hétérocycle. La méthode est empruntée à HALTON et MORRISON (12) qui oxydent la β -tétralone en β -naphtol à l'aide d'un mélange de chlorure cuivrique et de LiCl en milieu D.M.F. à 80°C.

Tenant compte de leurs indications, nous avons donc soumis quatre de nos cycloadduits à cette réaction d'oxydation sélective. Nous avons fait de même avec le brut réactionnel comportant **10a** et **11a**. La réaction peut être représentée comme suit :



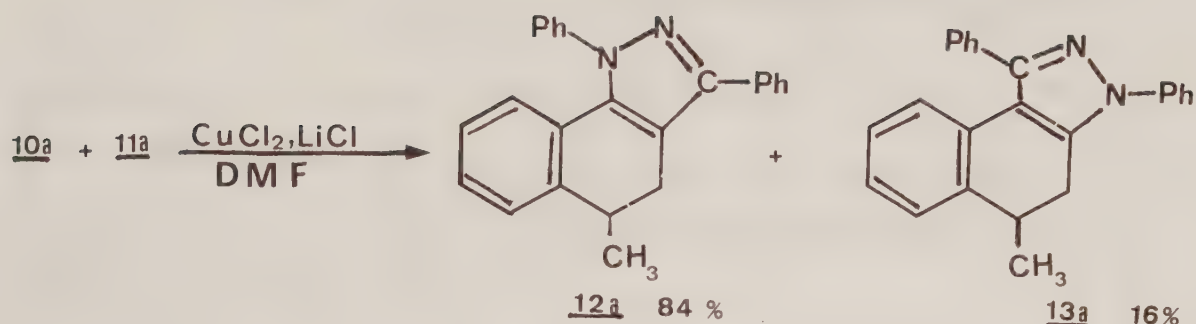
On peut observer d'ailleurs que cette réaction supprime l'isomérisie géométrique exo-endo due au substituant R.

Les résultats sont regroupés dans le tableau XIV.

Composés <u>12</u>	Rdt %	F °C (éthanol)	RMN ¹ H 60MHz CDCl ₃
R = H, R' = H	95	174	$\delta H^4, H^5 = 3 \text{ ppm (s, 4p)}$ $\delta \text{Har.} = 6,7-7,9 \text{ ppm}$ (m, 14p)
R = H, R' = CH ₃	97	245	$\delta \text{CH}_3 = 2,4 \text{ ppm (s, 3p)}$ $\delta H^4, H^5 = 2,9-3,1 \text{ ppm}$ (m, 4p) $\delta \text{Har} = 6,7-7,7 \text{ ppm}$ (m, 13p)
R = CH ₃ , R' = H	90	165	$\delta \text{CH}_3 = 1,33 \text{ ppm (d, 3p)}$ $\delta \text{CH}_3 - H^5 = 7 \text{ Hz}$ $\delta H^4, H^5 = 2,6-3,4 \text{ ppm}$ (m, 3p) $\delta \text{Har} = 6,7-8 \text{ ppm}$ (m, 14p)
R = Ph, R' = H	96	153	$\delta H^4 = 3,3 \text{ ppm (d, 2p)}$ $\delta H^5 = 4,3 \text{ ppm (t, 1p)}$ $J^{H^4-H^5} = 8 \text{ Hz}$ $\delta \text{Har} = 6,7-8 \text{ ppm}$ (m, 19p)

Les rendements sont excellents.

Lorsqu'on soumet à cette réaction le mélange contenu dans le brut réactionnel de la cycloaddition de la diphenyltrilimine sur le méthyl-1 dihydro-1,2 naphthalène, c'est-à-dire le mélange 10a/11a (84:16) on obtient un mélange des deux benzoindazoles 12a et 13a dans les mêmes proportions.



Ce phénomène est d'ailleurs illustré sur le spectre de R.M.N. du mélange ainsi hétéroaromatisé (figure 9). On peut y observer le signal doublet du groupe méthyle du produit 12a majoritaire à 1,33 ppm tandis qu'à 1,23 ppm on relève le signal doublet du groupe méthyle du régioisomère 13a minoritaire.

Les synthèses régiospécifiques de 12a et 13a ainsi que des autres cycloadduits hétéroaromatisés ont été effectués par S.KITANE (13) et permettent donc de confirmer ces attributions.

Le résultat de cette oxydation sélective du mélange de 10a et 11a confirme qu'il s'agit bien d'un mélange de régioisomères et non pas de diastéréoisomères exo et endo-méthyle du même régioisomère, car, dans ce cas, l'oxydation qui élimine la diastéréoisomérisation ne conduirait qu'à un seul composé.

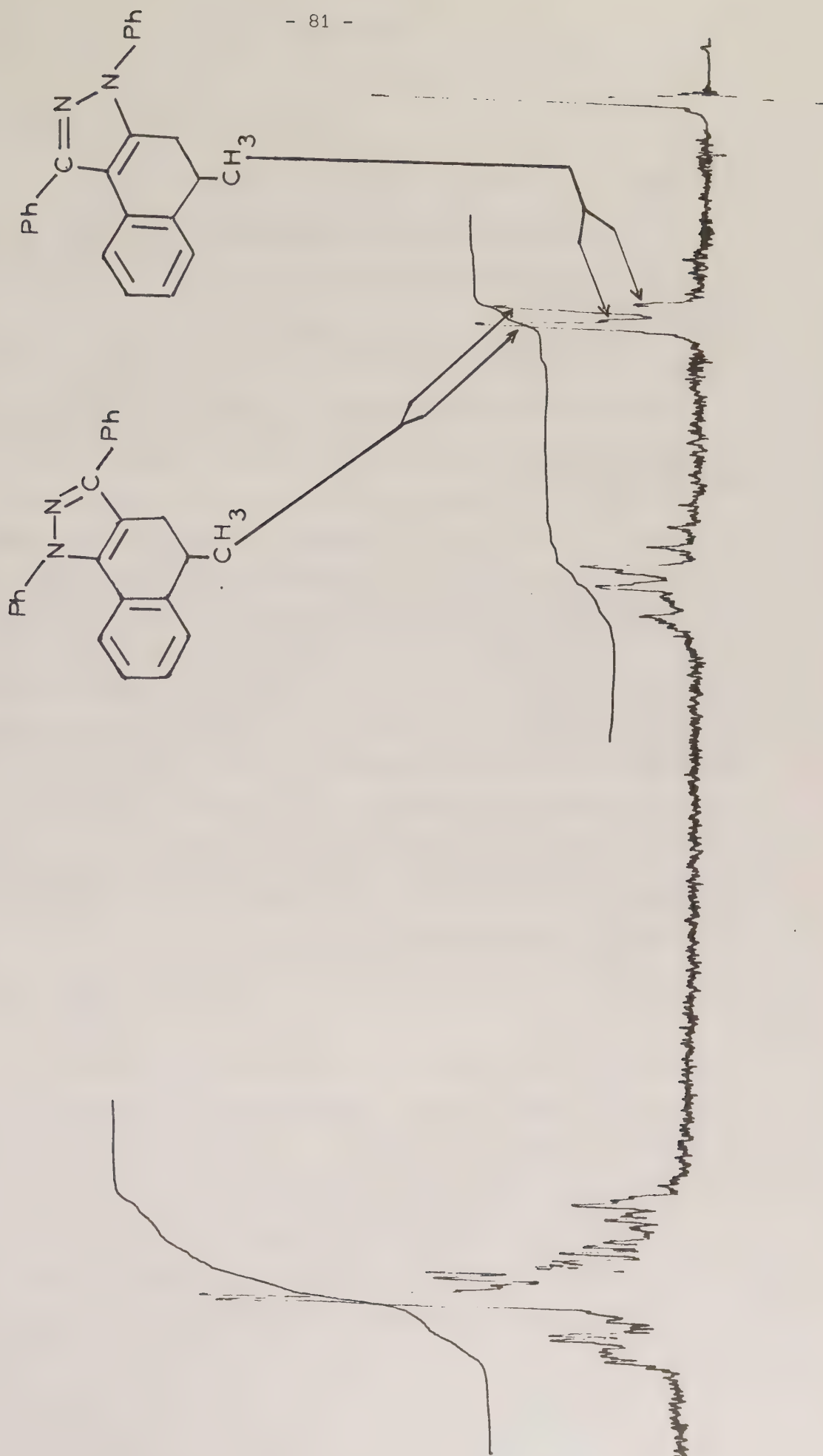


Fig. 9

Conclusion

La cycloaddition de la diphénylnitrilimine sur le dihydro-1,2 naphthalène et ses dérivés substitués en 1 n'est pas régiospécifique mais régiosélective.

Ce résultat a pu être vérifié :

- par voie spectroscopique puisque les spectres de R.M.N.¹H à 250 MHz présentent les signaux correspondant aux produits issus des deux cycloadditions,

- par voie chimique puisque l'oxydation sélective permet d'observer la formation de deux pyrazoles condensés régioisomères dans les mêmes proportions que les deux pyrazolines issues de la cycloaddition.

La cristallisation fractionnée permet de séparer le régioisomère majoritaire à l'état pur. Mais l'examen du spectre de R.M.N. du brut de la réaction a montré (cas de $R = CH_3$) l'existence éventuelle d'un autre produit qui doit posséder la même régioisométrie que les composés 10 mais s'en différencie par la disposition stéréochimique relative du groupe R et du cycle pyrazolinique.

C'est par l'étude de cette diastéréoisométrie résultant de l'approche du dipôle d'un côté ou de l'autre du dipolarophile que nous entamerons le chapitre suivant.

PARTIE EXPERIMENTALE

- - - - -

I.- SYNTHÈSE DES DIARYLNITRILIMINES

I.1 Synthèse des β -aroylphénylhydrazines 8

Nous avons utilisé le mode opératoire de SOUFIAOUI (6) et de LE QUOC KHANH (4).

Dans un réacteur de 250 ml muni d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux, on place une solution de 0,2 mole de phénylhydrazine fraîchement distillée dans 100 ml de pyridine sèche. On ajoute en 30 minutes 0,1 mole de chlorure d'aroyl goutte à goutte. On maintient une agitation assez forte pendant l'addition.

L'addition provoque un échauffement et on voit apparaître des vapeurs blanchâtres. Après l'addition du chlorure d'aroyl on maintient l'agitation pendant 20 minutes. On verse ensuite la solution dans un litre d'eau et on agite pendant une heure pour précipiter la β -aroylphénylhydrazine. Dans le cas où $R = H$, la précipitation se fait plus difficilement alors que dans l'autre elle se fait déjà lors de l'addition du chlorure d'aroyl.

On filtre et lave le précipité avec de l'eau pour enlever la pyridine. On sèche ensuite le produit à l'étuve à 100°C et recristallise dans l'éthanol.

Nous avons obtenu 103,2 g. de β -benzoylphénylhydrazine à partir de 56 g. de chlorure de benzoyl et 16,8 g. de p-méthylbenzoylphénylhydrazine à partir de 15,46 g. de chlorure de p-toluoyl.

I.2 Synthèse des α -chloroarylidène phénylhydrazones 9

Nous avons repris la méthode préconisée par Von PECHMANN et SEEBERGER (11) et LE QUOC KHANH (4)

Dans un ballon de 500 ml à 3 tubulures muni d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux terminé par un tube de $CaCl_2$, on prépare un mélange homogène de 0,1 mole de β -aroylphénylhydrazine sous forme de poudre et 0,15 mole de PCl_5 finement divisé.

On ajoute ensuite 150 ml d'éther éthylique anhydre. On chauffe à reflux le mélange pendant une douzaine d'heures. On laisse bien refroidir le mélange avant d'ajouter une solution de 30 g. de phénol dans 50 ml d'éther éthylique. L'addition du phénol provoque un échauffement du milieu.

On chasse ensuite une partie de l'éther éthylique. On ajoute alors lentement 50 ml de méthanol. On réduit de moitié à l'évaporateur rotatif. Dans le cas où $R = CH_3$ on arrête l'évaporation quand un précipité se forme. On laisse ensuite le mélange réactionnel pendant toute une nuit au frigidaire. On filtre et lave ensuite avec du méthanol pour enlever en partie HCl formé lors de la réaction.

On recristallise ensuite le produit dans le benzène.

Nous avons obtenu 50,2 g. de α -chlorobenzylidènephénylhydrazone à partir de 103,2 g. de β -benzoylphénylhydrazine et 10 g. d' α -chloro-p-méthylbenzylidènephénylhydrazone à partir de 16,8 g. de p-méthylbenzoylhydrazine.

II.- REACTION DES DIARYLNITRILIMINES AVEC LES DIHYDRO-1,2 NAPHTALENES

Nous avons opéré selon le mode opératoire décrit par HUISGEN et collaborateurs (3).

Dans un erlenmeyer à deux cols de 100 ml on introduit 0,02 mole du dihydro-1,2 naphthalène et 0,005 mole de diarylnitrilimine dans 15 ml de benzène anhydre. On chauffe ce mélange à reflux et on ajoute en 15 minutes 1,5 ml de triéthylamine. Le reflux continue pendant 4 heures. On refroidit. Le mélange réactionnel est repris par 30 ml de benzène et l'on filtre le chlorure de triéthylammonium formé.

On chasse le solvant à l'évaporateur rotatif. Le résidu est repris à l'éthanol (25 ml), filtré et lavé par le même solvant ou par l'éther anhydre. Les dipolarophiles étant en excès, les rendements sont calculés à partir des dipôles :

- à partir de 1,15 g. de diphenylnitrilimine nous avons récupéré :

1,17 g. de <u>10a</u> + <u>11a</u> (70%)	0,9 g. de <u>10c</u> + <u>11c</u> (69%)
1,20 g. de <u>10b</u> + <u>11b</u> (69%)	1,35 g. de <u>10e</u> + <u>11e</u> (50%)
1,23 g. de <u>10f</u> + <u>11f</u> (71%)	1,00 g. de <u>10</u> + <u>11</u> (75%)

- à partir de 1,2 g. de C-paratolyl N-phénylnitrilimine nous avons obtenu :

0,8 g. de <u>14</u> + <u>15</u> (50%)
1,23 g. de <u>14a</u> + <u>15a</u> (71%)

III.- HETEROAROMATISATION DES CYCLOADDUITS

OBTENTION DES BENZOINDAZOLES 12

Mode opératoire général :

Dans un erlen de 100 ml, on dissout 3.10^{-3} mole de CuCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$, 100 mg de LiCl dans 15 ml de DMF et on porte à 80°C (solution A).

Dans un autre erlen, on dissout $1,5.10^{-3}$ mole de cycloadduit 10 dans 15 ml de DMF à oxyder (solution B).

On verse la solution A dans la solution B et abandonne le mélange dans une étuve à 80°C pendant environ 1 H.30.

Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de la glace fondante. Il se forme un solide qu'on filtre et lave à l'eau. Une double recristallisation dans l'éthanol donne le produit hétéroaromatisé 12.

Les résultats ont été présentés dans le tableau XIV.

B I B L I O G R A P H I E

- - - - -

- 1.- R.HUISGEN, Bull.Soc. Chim.Fr., 1965, p.3431
- 2.- R.HUISGEN, Angew.Chem., 1963, 75, 742
- 3.- R.HUISGEN, M.SEIDEL, G.WALLBILlich et H.KNUPFER
Tetrahedron, 1962, 17, p.3
- 4.- LE QUOC KHANH, Thèse Docteur Ingénieur, Besançon, 1973
- 5.- LE QUOC KHANH et B.LAUDE, C.R.Acad.Sci., 1973, 276, 109
- 6.- M.SOUFIAOUI, Thèse Docteur Ingénieur, Besançon, 1976
- 7.- M.SOUFIAOUI, B.LAUDE et J.ARRIAU, J.Heterocyclic Chem.
1977, 14, 1183
- 8.- M.SOUFIAOUI, Thèse Doctorat ès Sciences Physiques, Besançon, 1978
- 9.- G.SCHMITT et B.LAUDE, Tetrahedron Letters, 1978, 3727
- 10.- R.HUISGEN, R.GRASHY, M.SEIDEL et G.WALLBILlich
Ann. 1962, 653, 105
- 11.- H.PECHMANN, L.Von SEEBERGER, Ber., 1894, 27, 2121
- 12.- D.D.HALTON et G.A.MORRISON, J.Chem.Res., 1979, M,0301, S 4,5
- 13.- S.KITANE, Thèse Docteur Ingénieur, Besançon, 1980

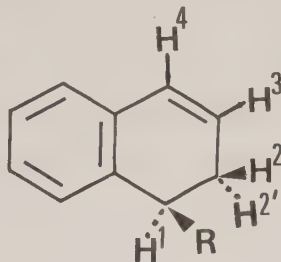
Chapitre IV

ETUDE DE LA STEREOSELECTIVITE DE L'APPROCHE DES DEUX REACTIFS.

ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES CYCLOADDUITS.

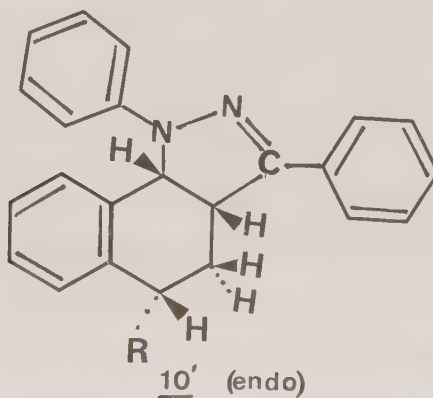
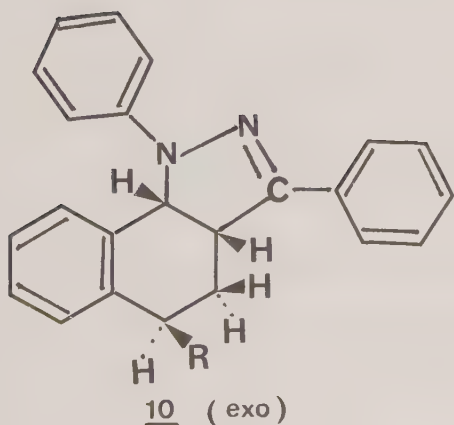
IV.1 Rappel des objectifs

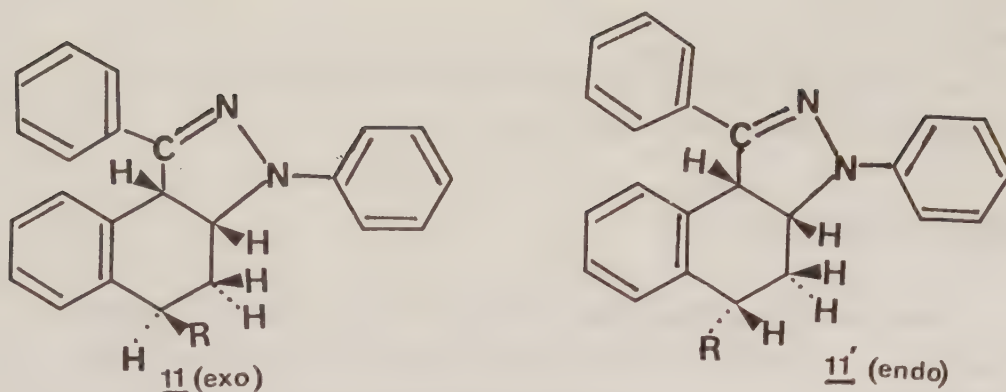
Nous nous sommes proposé de différencier les deux faces du dipolarophile en choisissant un modèle du type dihydro-1,2 naphthalène substitué en 1 que nous avons opposé au dipôle diphénylnitrimine.



La structure cyclique comportant un carbone asymétrique (portant R) doit permettre de différencier les deux faces du dipolarophile au cours de la réaction puisque l'approche du dipôle selon l'une ou l'autre face du dipolarophile (d'un côté ou de l'autre de R) doit conduire à deux diastéréoisomères différents.

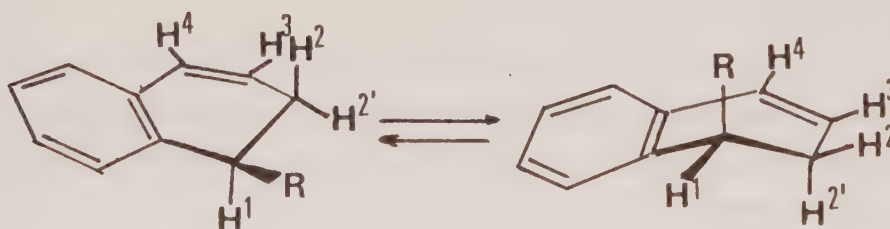
En fait, si la réaction n'est pas régiospécifique (et c'est le cas ici comme nous l'avons indiqué dans le chapitre précédent), le brut réactionnel peut contenir 4 composés différents qu'on peut représenter comme suit :





C'est l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton à haut champ (250 MHz) combinée à l'utilisation des modèles moléculaires de DREIDING qui nous a permis d'apporter une réponse au problème du contrôle stérique de l'approche des deux réactifs en fonction de la taille des substituants R.

Avant de présenter les résultats stéréochimiques concernant les produits de la cycloaddition, il convient de préciser quelle est la stéréochimie de chacun des dipolarophiles mis en oeuvre qui, selon les modèles DREIDING peuvent présenter le substituant soit en position pseudo-équatoriale, soit en position pseudo-axiale selon la conformation demi-chaise prépondérante.

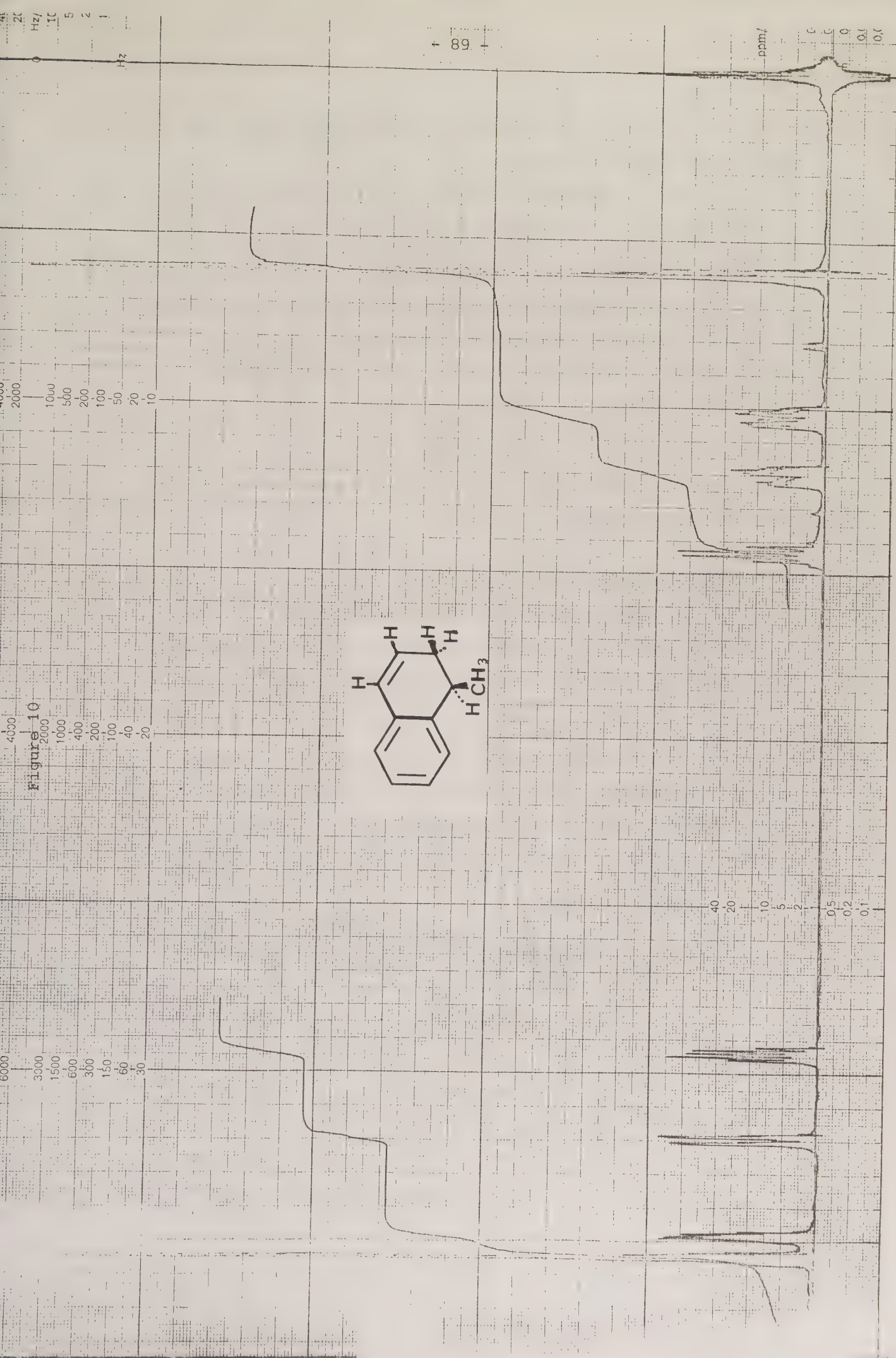


IV.2 Essai d'analyse conformationnelle des dipolarophiles 7.

Nous avons également utilisé les données de la spectrométrie de R.M.N. du proton. Les dipolarophiles 7 et 7f ont été examinés à 60 MHz et les quatre autres (7a, 7b, 7c et 7e) à 250 MHz puisque seuls ces quatre dipolarophiles présentent deux faces diastérotopiques.

La figure 10 représente le spectre à 250 MHz du produit 7a (R = CH₃). Dans ce cas, l'étalement et les expériences de double irradiation permettent d'accéder à tous les paramètres R.M.N. du composé 7a.

Figure 10 : Spectre R M N ¹H (250 MHz - solvant CDCl₃) de 7a



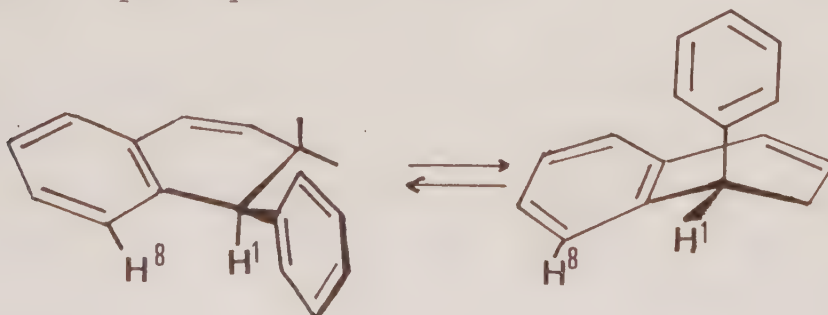
Le tableau XV rassemble les données pour chacun des dipolarophiles mis en oeuvre.

Ces dipolarophiles peuvent être assimilés à des dérivés du cyclohexadiène-1,3 et du fait de la conjugaison, cette molécule est légèrement "twistée" hors du plan plutôt que légèrement demi-chaise comme l'indiquent les modèles DREIDING. La déformation hors du plan qui diminuerait la stabilisation "conjugative" est en fait relativement faible (1). De ce fait, la molécule est presque plane et il est difficile de distinguer une liaison pseudo-équatoriale d'une liaison pseudo-axiale sur le carbone-1.

Il est donc vraisemblable que l'on doit avoir affaire à un équilibre conformationnel entre les deux formes. On peut toutefois noter quelques différences en examinant les données R.M.N. rassemblées dans le tableau XV.

IV.2.1 Cas où $R = C_6H_5$ (7e).

On peut observer à 6,8 ppm un signal doublet dû à un proton aromatique blindé par rapport aux autres protons aromatiques de la molécule; puisqu'il n'y a qu'un seul proton qui se démarque des autres, il ne peut s'agir que du proton H^8 soumis à un effet blindant du groupe C_6H_5 porté par le sommet 1. Cet effet blindant doit être surtout observé lorsque le groupe C_6H_5 en C^1 est plus proche de la position pseudo-équatoriale et en conformation perpendiculaire au plan moyen de la molécule.



Protons Produit	H ⁴ δppm	J H _Z	H ³ δppm	J H _Z	H ^{2'} δppm	J H _Z	H ² δppm	J H _Z	H ¹ δppm	J H _Z	R δppm	J H _Z
7a R = CH ₃	6,44 (d) H ⁴ - H ³ = 9,5 H ⁴ - H ^{2'} = 2 H ⁴ - H ² = 1,5		5,94 (ddd) H ³ - H ⁴ = 9,5 H ³ - H ² = 4,5 H ³ - H ^{2'} = 4		2,46 (dddd) H ² - H ^{2'} = 17 H ^{2'} - H ¹ = 7 H ² - H ³ = 4 H ² - H ⁴ = 2		2,12 (dddd) H ² - H ^{2'} = 17 H ² - H ¹ = 7,5 H ² - H ³ = 4,5 H ² - H ⁴ = 1,5		2,93 (ddq) H ¹ - H ³ = 7 H ¹ - H ² = 7,5 H ¹ - H ^{2'} = 7		1,22 (d) CH ₃ - H ¹ = 7	
7b R = CH ₂ - CH ₃ CH _α - CH ₃ H _β	6,41 (d) H ⁴ - H ³ = 9,5 H ⁴ - H ^{2'} = 2,25 H ⁴ - H ² = 1		5,9 (ddd) H ³ - H ⁴ = 9,5 H ³ - H ² = 5,5 H ³ - H ^{2'} = 3,25		2,52 (dddd) H ^{2'} - H ² = 17 H ^{2'} - H ³ = 3,25 H ^{2'} - H ¹ = 7 H ^{2'} - H ⁴ = 2,25		2,24 (dddd) H ² - H ^{2'} = 17 H ² - H ¹ = 4 H ² - H ³ = 5,5 H ² - H ⁴ = 1		2,6 (dddd) H ¹ - H ^{2'} = 7 H ¹ - H ² = 4 H ¹ - H ^α = 2,5 H ¹ - H ^β = 7,5		H _α H _β CH ₃ 1,62 et 1,54 (ddq) 0,87 (t) H _α - H _β = 15,5 CH ₃ -CH ₂ =7,4 H _α - CH ₃ =7,4 H _α - H ₁ =7,5 H _β - H ₁ =7,5 H - CH ₃ =7,4	
7c R = CH(CH ₃) ₂ CH _α - CH ₃ CH ₃	6,38 H ⁴ - H ³ = 9,5 H ⁴ - H ² = 1 H ⁴ - H ^{2'} = 2		5,88 H ³ - H ⁴ = 9,5		non analysables multiplet centré à 2,41 ppm						H (ddq) CH ₃ 1,94 0,8 (d) H _α - H ₁ = 7 0,88 (d) H _α - CH ₃ =6,75 CH ₃ -H _β =6,75	
7e R = C ₆ H ₅	6,54 H ⁴ - H ³ = 9,75 H ⁴ - H ² = 1,75 H ⁴ - H ^{2'} = 1,75		5,99 H ³ - H ⁴ = 9,5 H ³ - H ² = 4,5 H ³ - H ^{2'} = 4		non analysables multiplet centré à 2,63 ppm				4,12 (dd) H ¹ - H ² = 8,5 H ¹ - H ^{2'} = 8,5		à 6,8 ppm un proton séparé du reste des aromatiques entre 7 et 7,4 ppm (m)	

Notons que dans ce cas, les constantes de couplage $J_{H^1 - H^2} = 8,5 \text{ Hz}$ et $J_{H^1 - H^{2'}} = 8,5 \text{ Hz}$ sont égales. De plus, les constantes $J_{H^3 - H^2} = 4,5 \text{ Hz}$ et $J_{H^3 - H^{2'}} = 4 \text{ Hz}$ sont aussi très voisines. Ces valeurs sont en accord raisonnable avec notre hypothèse conformationnelle et correspondent aux observations faites par plusieurs auteurs (2, 3, 4, 5) dans l'application de l'équation de KARPLUS liant la valeur de 3J avec l'angle dièdre formé par les deux protons. (6).

IV.2.2 Cas où $R = CH_3$ (7a)

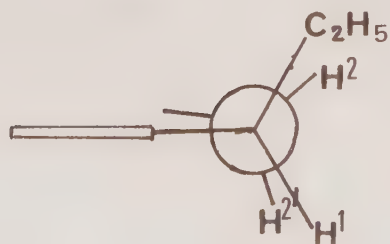
Ici aussi on peut observer que les constantes $J_{H^1 - H^2} = 7,5 \text{ Hz}$ et $J_{H^1 - H^{2'}} = 7 \text{ Hz}$ d'une part et $J_{H^3 - H^2} = 4,5 \text{ Hz}$ et $J_{H^3 - H^{2'}} = 4 \text{ Hz}$ d'autre part sont également très proches.

Par analogie avec ce qui précède, on peut penser que le groupe méthyle est très proche de la position pseudo-équatoriale.

C'est dire que, dans le cas où $R = CH_3$ l'encombrement relativement réduit du méthyle favorise plutôt la position pseudo-équatoriale. Cela serait aussi vrai dans le cas où $R = C_6H_5$ mais en obligeant alors le groupe phényle à se placer perpendiculairement au plan moyen de la molécule.

IV.2.3 Cas où $R = CH_2 - CH_3$ (7b)

Ici on observe des valeurs différentes pour $J_{H^1 - H^2} = 4 \text{ Hz}$ et $J_{H^1 - H^{2'}} = 7 \text{ Hz}$ d'une part ainsi que pour $J_{H^3 - H^2} = 5,5 \text{ Hz}$ et $J_{H^3 - H^{2'}} = 3,25 \text{ Hz}$. Ces différences sont plutôt en faveur d'une disposition spatiale du substituant éthyle qui serait alors plus proche de la position pseudo-axiale comme l'indique la projection de NEWMANN et la comparaison avec les données de la littérature (5).



$$J_{H^1 - H^2} = 4 \text{ Hz}$$

$$J_{H^1 - H^{2'}} = 7 \text{ Hz}$$

Cette fois, la taille du substituant l'éloigne de la position pseudo-équatoriale plus sensible aux effets péri avec le proton H^8 .

Enfin, dans le cas où $R = CH(CH_3)_2$ (7c) bien qu'on observe également $J_{H^2 - H^3} = 5 \text{ Hz}$ et $J_{H^{2'} - H^3} = 3 \text{ Hz}$ différents comme dans le cas où $R = Et$ (7b), on ne peut conclure car le spectre ne permet pas d'accéder à $J_{H^1 - H^2}$ et $J_{H^1 - H^{2'}}$.

En fait, répétons une fois de plus que les données R.M.N. doivent correspondre à des moyennes pondérées entre les deux conformations envisagées et que le cyclohexadiène est beaucoup plus proche d'une structure plane.

IV.3 Etude stéréochimique des cycloadduits.

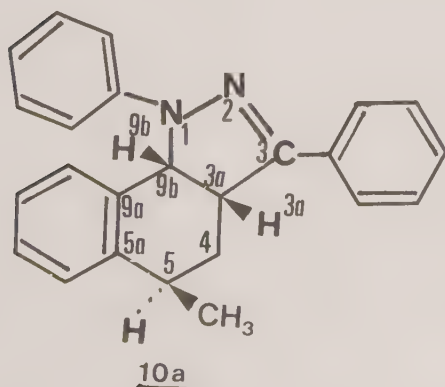
Influence du substituant R sur le contrôle stérique de la réaction.

Nous avons indiqué dans le chapitre précédent que la réaction de cycloaddition de la diphénylnitrilimine sur chacun des dihydronaphtalènes 7 utilisés n'est pas régiospécifique mais régio-sélective. On peut donc s'attendre, dans le cas où $R \neq H$, à l'obtention des deux couples de diastéréoisomères 10, 10' et 11, 11'.

IV.3.1 Cas où $R = CH_3$

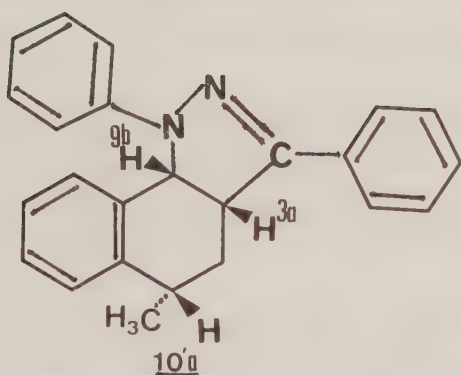
Nous choisirons le cas où $R = CH_3$ à titre d'exemple pour présenter nos résultats.

Lorsqu'on examine le spectre de R.M.N. 1H à 250 MHz du brut de la réaction dissous dans C_6D_6 , on peut observer la présence de trois signaux doublets correspondant aux protons H^{9b} de trois cycloadduits isomères (cf. figure 8 p.73). Nous les avons attribués aux trois composés :

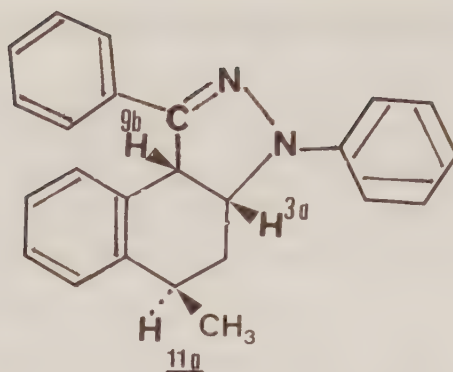


$$\delta H^{9b}(d) = 4,76 \text{ ppm}$$

$$\delta H^{3a}(ddd) = 3,36 \text{ ppm}$$



$$\delta H^{9b}(d) = 4,65 \text{ ppm}$$



$$\delta H^{9b}(d) = 4,45 \text{ ppm}$$

$$\delta H^{3a}(ddd) = 4,27 \text{ ppm}$$

Nous n'avons pas détecté de signaux correspondant au composé 11'a. Cela ne signifie nullement qu'il ne s'est pas formé, mais seulement qu'il n'est pas caractérisable dans les conditions de l'observation.

Nous avons indiqué dans le chapitre précédent que le signal δH^{9b} de 11a est plus blindé que ceux de δH^{9b} de 10a et 10'a qui sont voisins d'un atome d'azote. L'attribution de la stéréochimie de 10a et 10'a est basée sur l'étude des constantes de couplage J des divers protons de la molécule 10a comme nous le précisons plus loin.

Les proportions respectives en chacun des composés du mélange réactionnel peuvent être obtenues à partir de la courbe d'intégration * (10a : 79%, 10'a : 5%, 11a : 16%).

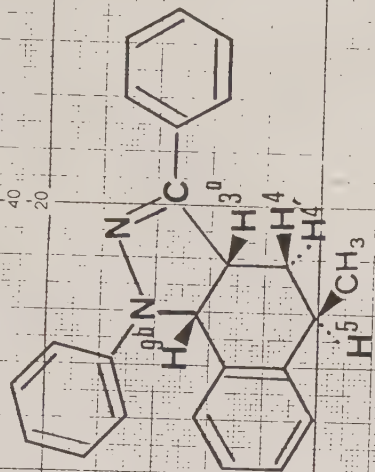
Une cristallisation fractionnée dans le toluène permet d'obtenir le diastéréoisomère 10a pur (F = 213-4°C) et l'analyse de son spectre R.M.N.¹H à 250 MHz (figure 11) dans le benzène combinée à l'observation des modèles moléculaires de DREIDING permet de préciser la configuration de 10a ainsi que sa conformation privilégiée.

* Précisons qu'il s'agit bien d'isomères et non de conformères puisqu'un tracé à une autre température (60°C) ne modifie pas les proportions en chacun des composés.

4000
2000
1000
500
200
100
50
20
10

4000
2000
1000
500
200
100
50
20
10

Figures 11



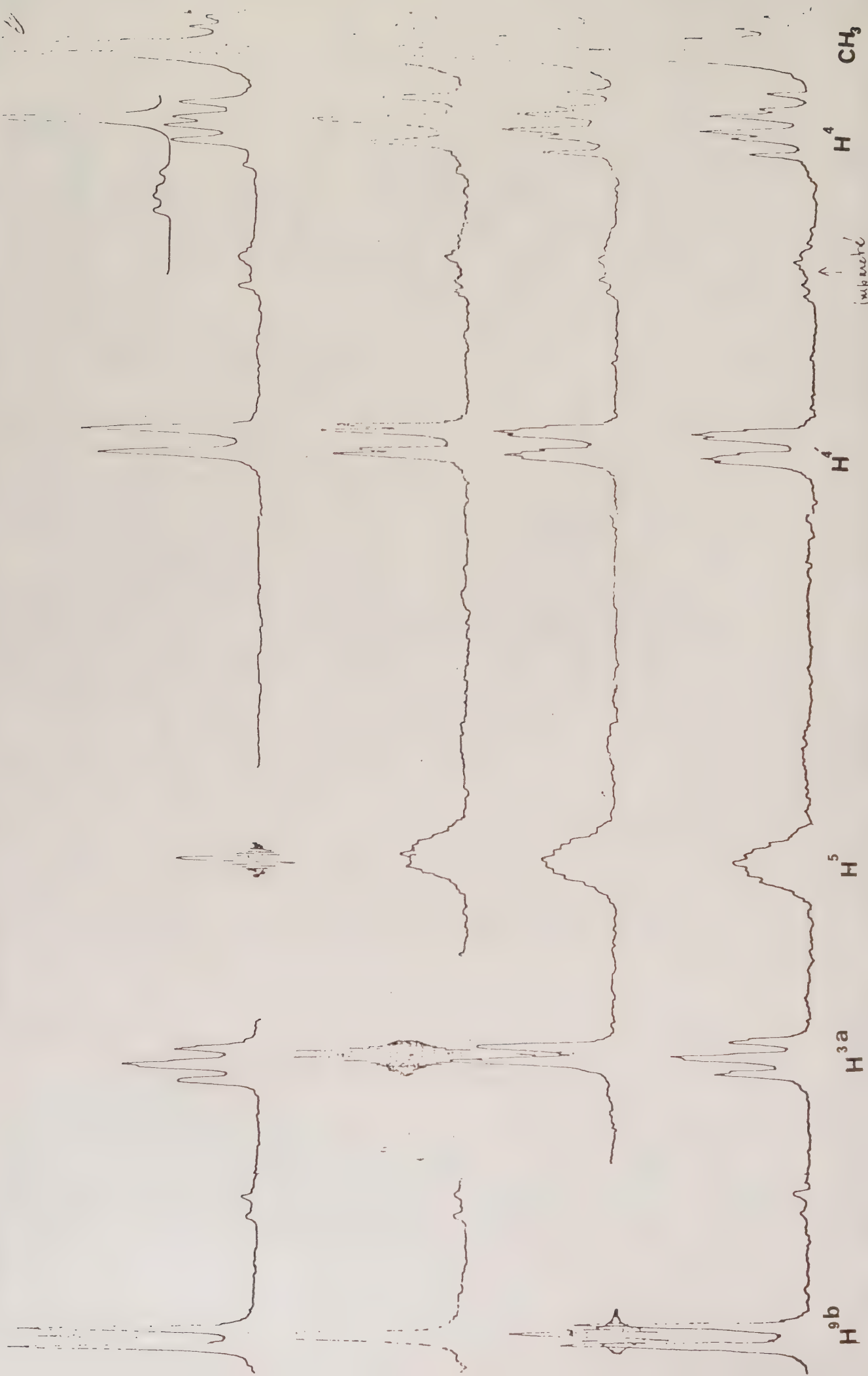
6000
3000
1500
600
300
150
60
30

8000
4000
2000
800
400
200
80
40

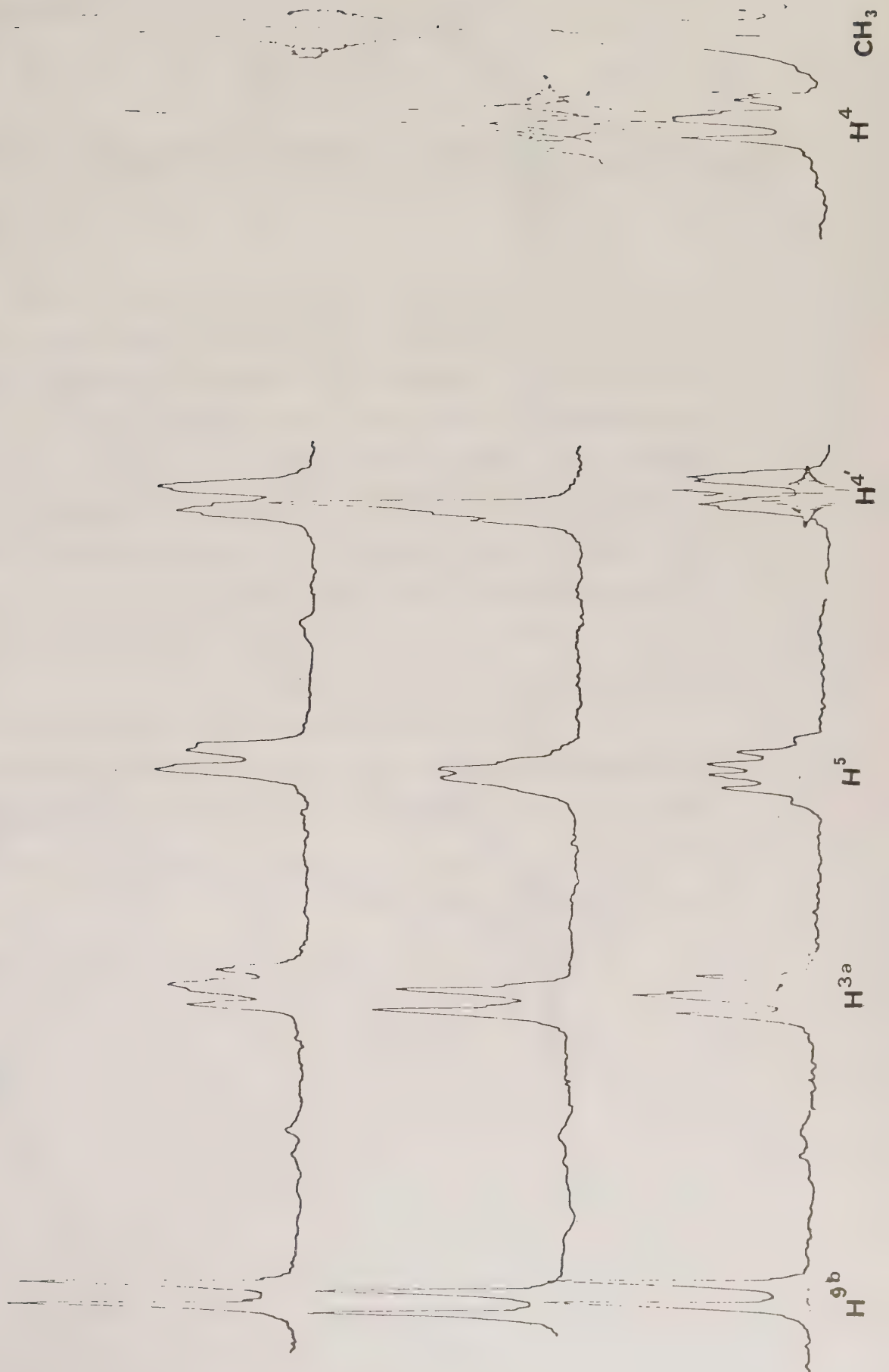
40
20
10
5
2
0.5
0.2
0.1

impure toluene

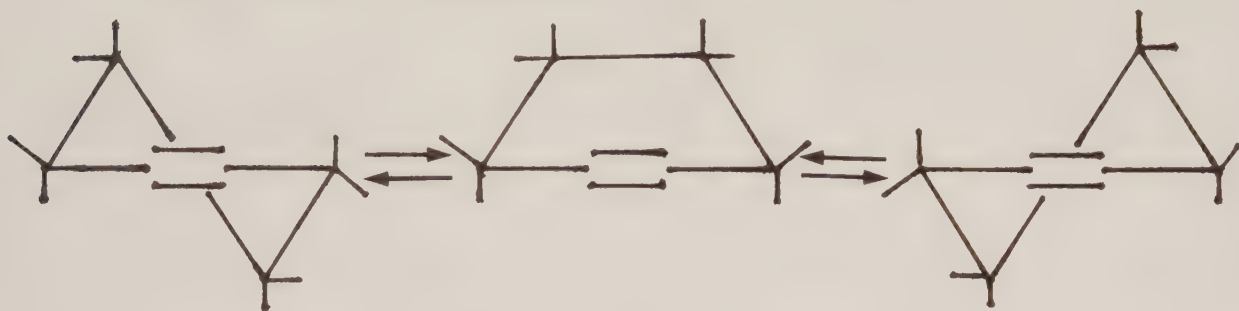
impure toluene



Découplage par double irradiation



Le cycle accolé au noyau benzénique peut être considéré comme un noyau cyclohexène. Généralement, le cyclohexène adopte une conformation demi-chaise symétrique qui s'inverse en permanence via une conformation demi-bateau (1)

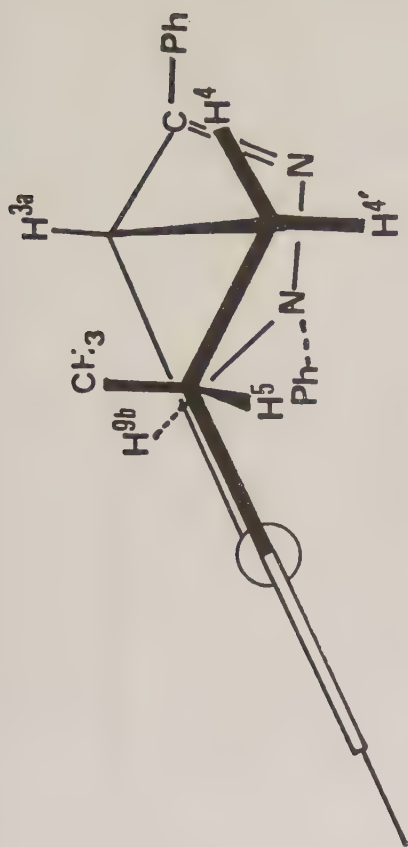


Dans le cas de nos composés, la présence d'un cycle pentagonal accolé en α, β de la double liaison cyclohexénique introduit une contrainte supplémentaire qui a notamment pour résultat de transformer chaque forme demi-chaise en forme "sofa" envisagées par BUCOURT et HAINAUT (7) dans lesquelles les cinq atomes de carbone 5, 5a, 9a, 9b, 3a du noyau cyclohexénique sont dans un même plan (celui du noyau benzénique) et le carbone 4 au dessus ou en dessous de ce plan. BUCOURT a décrit l'inversion du cyclohexène dans cette hypothèse. La forme demi-bateau y est la moins stable.

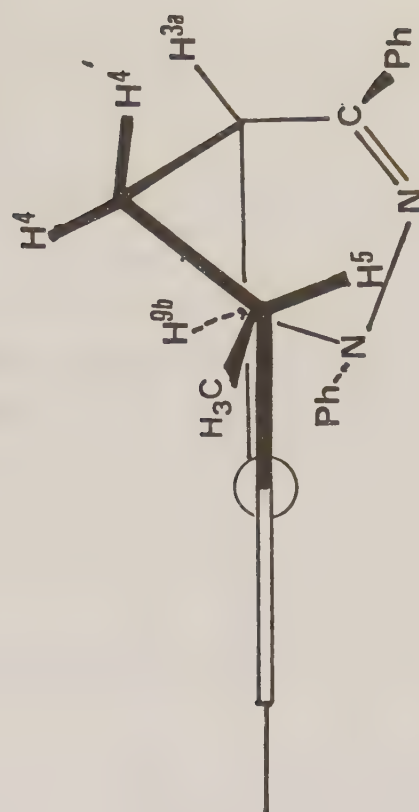
Mais d'autres auteurs (8) décrivent un équilibre conformationnel avec inversion qui impliquerait le passage par une forme moins stable que la forme demi-bateau.

En tenant compte de ces indications et en observant les modèles moléculaires on peut dessiner les quatre conformations particulières possibles pour le cycloadduit majoritaire représentées sur la figure 12.

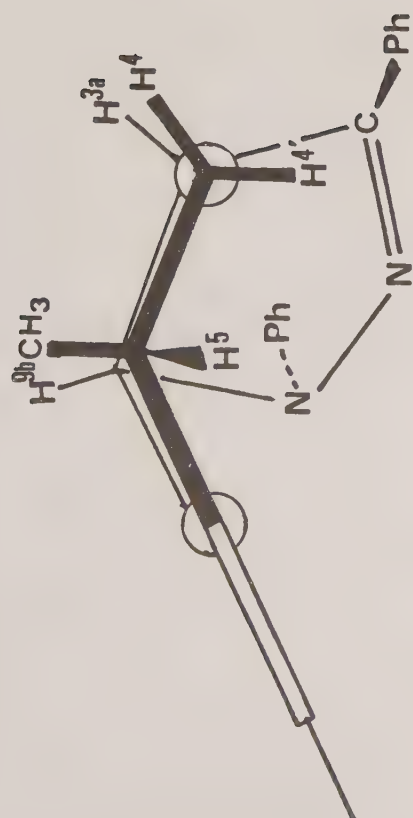
Les données R.M.N.¹H de ce composé majoritaire sont consignées dans le tableau XVI.



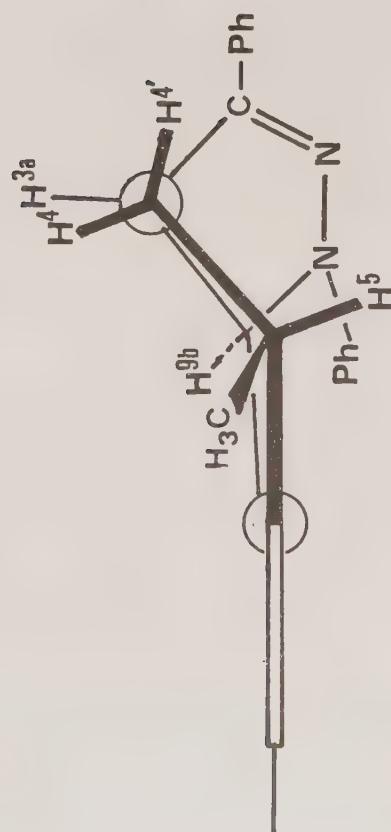
II (sofa)



IV (sofa)



I (demi-bateau)



III (demi-bateau)

TABLEAU XVI

Protons	δ ppm (CDCl ₃)	δ ppm (C ₆ D ₆)	$\Delta\delta$	J_{Hz}
CH ₃	1,29 (d)	0,89 (d)	-0,4	$J_{CH_3-H^5} = 6,75$
H ⁵	3 (ddq)	2,92 (ddq)	-0,08	$J_{H^5-CH_3} = 6,75$ $J_{H^5-H^4} = 11$ $J_{H^5-H^{4'}} = 3$
H ⁴	1,46 (ddd)	1,05 (ddd)	-0,41	$J_{H^4-H^{4'}} = 13$ $J_{H^4-H^5} = 11$ $J_{H^4-H^{3a}} = 8$
H ^{4'}	2,01 (ddd)	1,78 (ddd)	-0,23	$J_{H^{4'}-H^4} = 13$ $J_{H^{4'}-H^5} = 3$ $J_{H^{4'}-H^{3a}} = 2$
H ^{3a}	3,98 (ddd)	3,36 (ddd)	-0,62	$J_{H^{3a}-H^{ab}} = 10,5$ $J_{H^{3a}-H^4} = 8$ $J_{H^{3a}-H^{4'}} = 2$
H ^{9b}	5,12 (d)	4,76 (d)	-0,36	$J_{H^{ab}-H^{3a}} = 10,5$

De l'examen des constantes de couplage 3J , on retire les informations suivantes :

- les constantes $J_{H^5 - H^4} = 11 \text{ Hz}$

$$J_{H^5 - H^{4'}} = 3 \text{ Hz}$$

indiquent que le proton H^5 n'est pas "vu" de la même façon par les deux protons H^4 et $H^{4'}$. Ceci élimine les deux conformations I et II où H^5 bissecte sensiblement l'angle $H^4 C H^{4'}$; le groupe méthyle en 5 est donc en position pseudo-équatoriale.

- les constantes $J_{H^{3a} - H^4} = 8 \text{ Hz}$ et

$$J_{H^{3a} - H^{4'}} = 2 \text{ Hz}$$

permettent de rejeter la conformation IV sofa où H^{3a} bissecte sensiblement l'angle $H^4 C H^{4'}$, ce qui devrait donner des constantes de couplage voisines.

On peut donc retenir la conformation III demi-bateau comme majoritaire pour le diastéréoisomère exométhyl-5 diphényl-1,3 tétrahydro-3a,4,5,9b benzo(g)indazole 10a.

De plus, ceci permet de confirmer notre hypothèse quant à l'approche majoritaire du dipôle du côté opposé à celui où se trouve le groupe méthyle. En effet, le proton H^4 est plus blindé que $H^{4'}$ ce qui est généralement observé pour un proton vicinal situé en position cis d'un méthyle. C'est aussi celui des deux qui a la plus grande constante de couplage avec les protons H^5 et H^{3a} . Il est donc situé en cis du proton H^{3a} et par là-même il en découle que le groupe méthyle qui lui est également cis, est bien en position trans du cycle pyrazolinique.

Lorsqu'on construit le modèle du dérivé endo 10'a, on observe que la seule conformation qui correspondrait aux constantes de couplage observées est une conformation qui est, en fait, impossible car elle présenterait un effet péri entre le phényle fixé sur l'azote 1 et le noyau benzénique accolé au cycle hexagonal. De plus, le couplage $^3J_{H^{3a} - H^{4'}}$ serait alors trans-diaxial, donc supérieur à 8 Hz.

L'ensemble de ces résultats permet donc de préciser que :

- le composé majoritaire 10a présente une stéréochimie trans pour le groupe méthyle et le cycle pyrazolinique, ce qui résulte d'une approche du dipôle du dipolarophile du côté opposé au groupe méthyle.

- la conformation majoritaire dans ce cycloadduit 10a est celle d'une conformation demi-bateau pour le noyau cyclohexénique.

Cette dernière observation peut paraître en contradiction avec ce que l'on aurait pu attendre comme conformation la plus stable du cycloadduit, à savoir une conformation sofa du type II ou IV.

Mais l'examen des modèles montre que pour ces deux conformations, il existe des interactions importantes entre le noyau aromatique fixé en 1 et, soit l'hydrogène fixé en 9 (effet péri) pour la forme II, soit l'hydrogène H^{3a} pour la forme IV.

Dans ce dernier cas, on note aussi une très forte interaction entre le phényle fixé en 3 et l'hydrogène H^5 .

De plus, d'autres auteurs (8) ont montré que la conformation demi-bateau du cyclohexène n'était pas la moins stable et leurs études théoriques ont permis de tracer la courbe (figure 13) où l'on peut observer l'existence d'un "puits énergétique" pour les conformations demi-bateau.

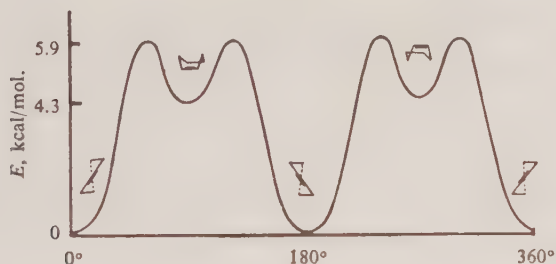


Figure 13 Pseudorotation du cyclohexène d'après (8)

IV.3.2

Les résultats concernant la régiosélectivité de la cycloaddition et l'approche du dipôle du côté le moins encombré du dipolarophile que nous venons de décrire dans le cas du méthyl-1 dihydro-1,2 naphthalène ont été observés pour les autres termes de la série dihydronaphtalénique substitués en 1.

Les spectres de R.M.N. 1H (250 MHz) des bruts réactionnels dissous dans le benzène permettent d'accéder aux proportions de chaque composé dans le mélange.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

TABLEAU XVII

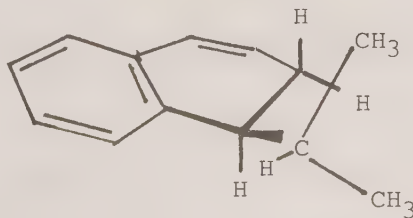
Produit Substituant	<u>10</u>	<u>10'</u>	<u>11</u>
R = CH ₃	<u>10a</u> : 79%	<u>10'a</u> : 5%	<u>11a</u> : 16%
R = C ₂ H ₅	<u>10b</u> : 70%	<u>10'b</u> : 5%	<u>11b</u> : 25%
R = CH(CH ₃) ₂	<u>10c</u> : 45%	<u>10'c</u> : 35%	<u>11c</u> : 20%
R = C ₆ H ₅	<u>10e</u> : 80%	<u>10'e</u> : 0%	<u>11e</u> : 20%

On trouvera dans les tableaux qui suivent les caractéristiques R.M.N. relevées pour chacun des composés majoritaires.

L'examen des proportions en chacun des diastéréoisomères exo 10 et endo 10' du régioisomère prépondérant permet de mesurer qualitativement l'influence du groupe R sur le dipolarophile. On peut observer que, dans le cas de R = C₆H₅ la stéréosélectivité est totale (à la précision de la R.M.N. près) et que l'on pourrait, dans ce cas, parler d'induction asymétrique (bien que nous n'ayons pas synthétisé le dipolarophile 7e actif).

La stéréosélectivité est encore très forte pour R = CH₃ et R = C₂H₅. Par contre, dans le cas où R = CH(CH₃)₂ la stéréosélectivité est très faible et la proportion de chaque diastéréoisomère est presque la même (45% et 35%) .

Nous pensons pouvoir expliquer ce dernier résultat en supposant qu'au cours de l'approche des deux réactifs, le dipolarophile prend une disposition telle que le groupe isopropyle présente ses deux groupes méthyles presque de part et d'autre du plan moyen de la molécule, ce qui expliquerait que les deux diastéréoisomères se forment dans des proportions très voisines.



Signalons que d'autres travaux (9) ont montré que le groupe isopropyle n'est pas très stéréosélectif et même moins que les autres groupes alkyles. Il aurait été intéressant de disposer du dipolarophile 7d (R = tertbutyle) pour observer ce qui se passe dans ce cas.

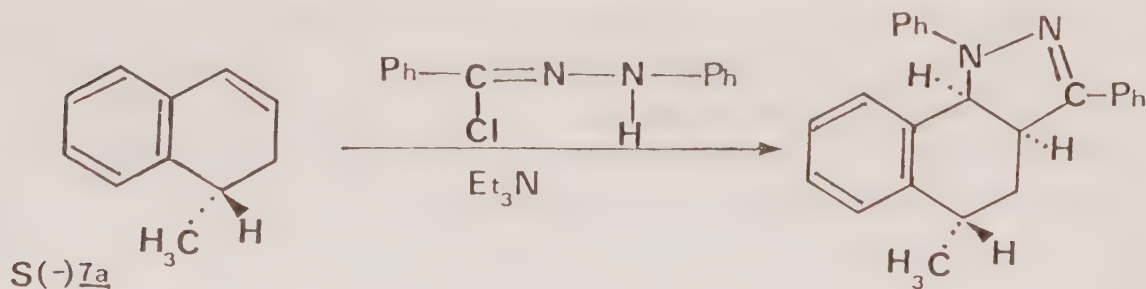
Il reste que ces résultats montrent qu'un groupement R même situé en β du site dipolarophile présente une grande stéréosélectivité sur le déroulement de la cycloaddition dipolaire-1,3 de la diphénylnitrilimine. C'est la première fois qu'une telle influence due à un substituant relativement éloigné (en β du site) est signalée. Toutefois le dipôle utilisé ici est relativement important et nos résultats ne permettent pas de préciser s'il s'agit d'un contrôle uniquement stérique ou de type stéréoélectronique.

Nous pensons néanmoins avoir apporté ainsi une contribution à l'étude du mode d'approche du dipôle et du dipolarophile.

IV.3.3 Cas des dipolarophiles optiquement actifs.

Globalement les résultats sont les mêmes que pour la série racémique. Mais après purification par cristallisation fractionnée, on peut mesurer l'activité optique de chaque cycloadduit majoritaire 10. Comme la réaction de cycloaddition n'affecte pas le centre de chiralité de la molécule dipolarophile, on peut penser que la pureté optique du cycloadduit reste la même que celle de chaque réactif.

Nous avons ainsi préparé les cycloadduits actifs suivants :

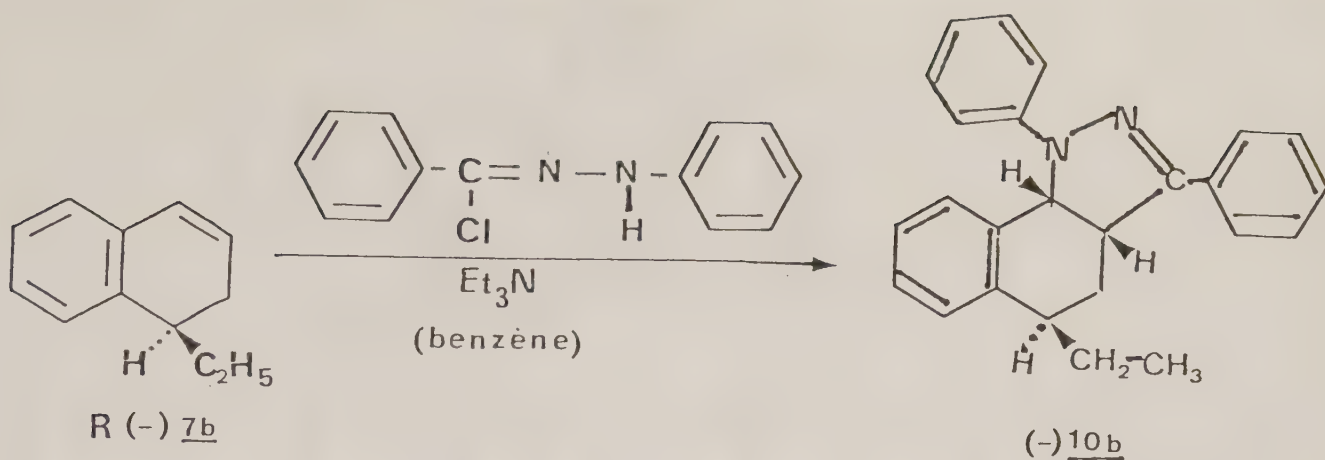


exométhyl-5(S)diphényl-1,3 tétrahydro-3a(S),4,5,9b(R)benzo(g) indazole

$\alpha_D^{20} = 36,36$ ($c = 0,0055$, benzène) Pureté optique : 85%

D

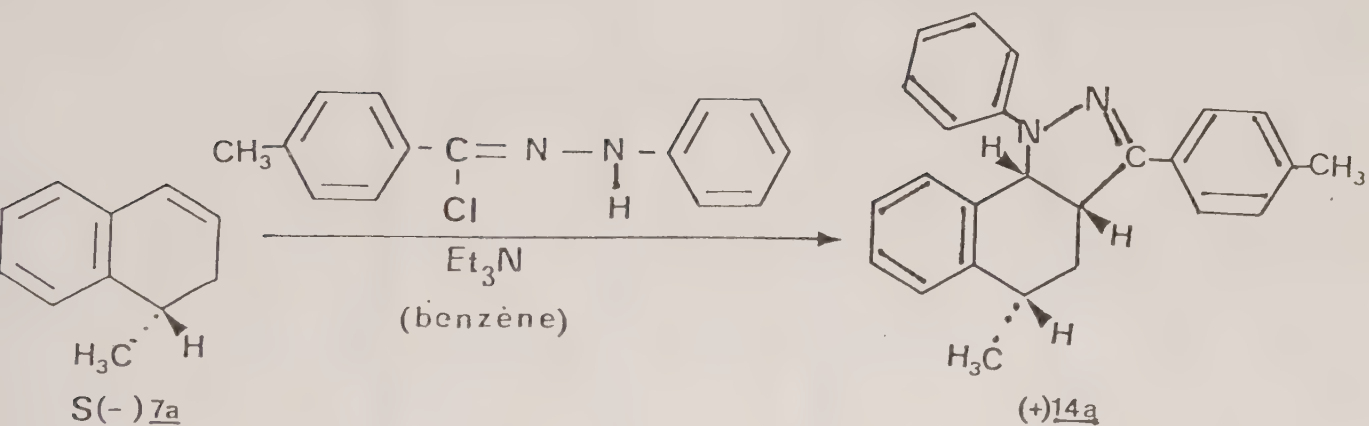
$[\alpha]_D^{20} = +42,7$



exoéthyl-5(R)diphényl-1,3
tétrahydro-3a(R),4,5,9b(g)indazole

$\alpha_D^{20} = -83,1$ du brut réactionnel
(contenant donc 70% 10b,
5% 10'b et 25% 11b)

(c = 0,00515, benzène)

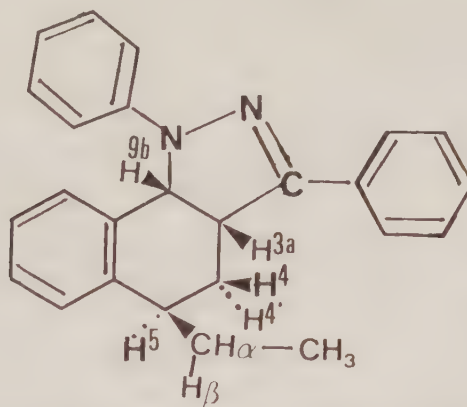


exo-méthyl-5(S)phényl-1 paratolyl-3
tétrahydro-3a(S),4,5,9b(R)benzo(g)indazole

$\alpha_D^{20} = + 112$ (c=0,003, benzène)

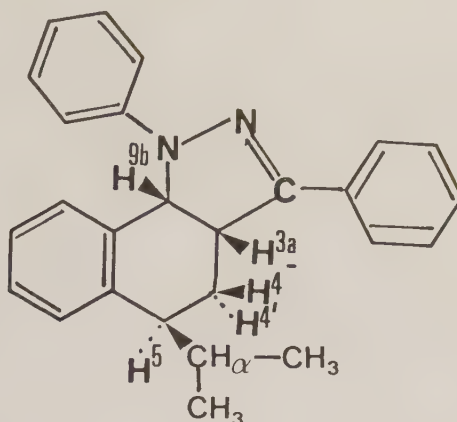
$|\alpha|_D^{20} = + 131,7$

TABLEAU XVIII - PARAMETRES R M N¹H(250 MHz) DE L'EXO-ETHYL-5 DIPHENYL-1,3
TETRAHYDRO-3a,4,5,9b BENZO(g) INDAZOLE 10b



Protons	δ ppm (CCl ₄)	δ ppm (C ₆ D ₆)	$\Delta\delta$	J _{Hz}
H ^{9b}	5 (d)	4,8 (d)	-0,2	H ^{9b} -H ^{3a} = 10,5
H ^{3a}	3,96 (ddd)	3,42 (ddd)	-0,54	H ^{3a} -H ^{9b} = 10,5 H ^{3a} -H ⁴ = 8 H ^{3a} -H ^{4'} = 4,5
H ⁴	1,62 (ddd)	1,32 (ddd)	-0,3	H ⁴ -H ^{4'} = 13 H ⁴ -H ^{3a} = 8 H ⁴ -H ⁵ = 9
H ^{4'}	1,96 (ddd)	1,74 (ddd)	-0,22	H ^{4'} -H ⁴ = 13 H ^{4'} -H ^{3a} = 4,5 H ^{4'} -H ⁵ = 3,5
H ⁵	2,72 (m)	2,62 (m)	-0,1	non accessibles
H _α - H _β	1,9 et 1,5 (ddq)	1,6 et 1,2 (ddq)	-0,3	H _α - H _β = 15
CH ₃	1 (t)	0,72 (t)	-0,28	J _{CH₃-CH₂} = 7,5

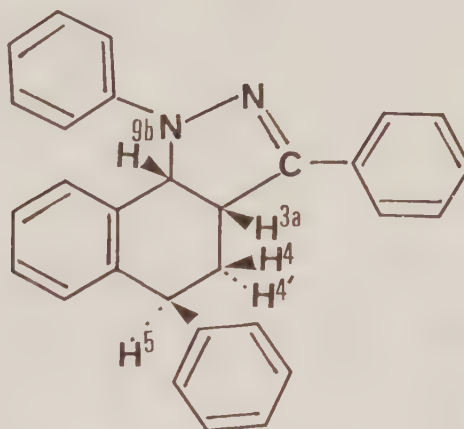
TABLEAU XIX - PARAMETRES R M N¹H (250 MHz) DE 1'EXOISOPROPYL-5 DIPHENYL-1,3
TETRAHYDRO-3a,4,5,9b BENZO(g) INDAZOLE



10c

Protons	(CCl ₄) δ ppm	(C ₆ D ₆) δ ppm	Δδ	J _{H₂}
H ^{9b}	5,05 (d)	4,84 (d)	-0,21	H ^{ab} -H ^{3a} = 10,5
H ^{3a}	4,11 (ddd)	3,47 (ddd)	-0,64	H ^{3a} -H ^{9b} = 10,5 H ^{3a} -H ⁴ = 7,5 H ^{3a} -H ^{4'} = 3
H ⁴	1,64 (ddd)	1,35 (ddd)	-0,3	H ⁴ -H ^{4'} = 12,5 H ⁴ -H ^{3a} = 7,5 H ⁴ -H ⁵ = 8
H ^{4'}	2,17 (ddd)	1,88 (ddd)	-0,29	H ^{4'} -H ⁴ = 12,5 H ^{4'} -H ^{3a} = 3 H ^{4'} -H ⁵ = 5,5
H ⁵	2,47 (m)	2,24	-0,23	non analysable
H ^α	2,05 (m)	1,7 (m)	-0,35	non analysable
	1,07 et 0,95	0,8 et 0,67		2 doublets CH ₃ -CH = 7,5

TABLEAU XX PARAMETRES R M N¹H (250 MHz) DE L'EXOPHENYL-5 DIPHENYL-1,3 TETRAHYDRO-3a, 4,5,9b BENZO(g) INDAZOLE 10e



Protons	CCl ₄ δppm	C ₆ D ₆ δppm	Δδ	J _{Hz}
H ^{9b}	5,02 (d)	4,82 (d)	-0,2	H ^{9b} -H ^{3a} = 10,5
H ^{3a}	3,97 (ddd)	3,48 (ddd)	-0,49	H ^{3a} -H ^{9b} = 10,5 H ^{3a} -H ⁴ = 9 H ^{3a} -H ^{4'} = 3
H ⁴	2,18 (m)	1,87 (ddd)	-0,31	H ⁴ -H ^{4'} = 13 H ⁴ -H ^{3a} = 9 H ⁴ -H ⁵ = 11
H ^{4'}	2,18 (m)	2,09 (ddd)	-0,09	H ^{4'} -H ⁴ = 13 H ^{4'} -H ^{3a} = 3 H ^{4'} -H ⁵ = 3
H ⁵	4,16 (dd)	4,23 (dd)	+0,07	H ⁵ -H ⁴ = 11 H ⁵ -H ^{4'} = 3

B I B L I O G R A P H I E

- - - - -

- (1) J.L.PIERRE - Principes de stéréochimie Organique
Statique - Ed.A.Colin, Collection Intersciences,
1971, p.213
- (2) W.T.DE ROCK et K.G.R.PACHLER, Tetrahedron, 1968, 24, 1701
- (3) L.DHALL et L.F.JOHNSON, Tetrahedron, 1964, 20, 883
- (4) L.D.HALL, J.Org.Chem., 1964, 29, 297
- (5) L.M.JACKMAN et S.STERNHELL, Applications of Nuclear
Magnetic Resonance, Spectroscopy in Organic Chemistry,
Znd.Ed., Pergamon Press, 1969, 280-304
- (6) A.GAUDEMER - In Stereochemistry Vol.1, Spectrometric
Methods, G.Thieme Publishers Stuttgart, 1977, 94-102.
- (7) R.BUCOURT et D.HAINAUT - Bull.Soc.Chim.Fr., 1967, 4562
- (8) N.L.ALLINGER, J.A.HIRSCH, M.A.MILLER et I.J.TYMINSKI
J.Amer.Chem.Soc., 1968, 90, 5773
- (9) P.CARAMELLA et G.CELLERINO - Tetrahedron Letters, 1974, 229

CONCLUSION

Notre travail qui apporte une contribution à l'étude de la cycloaddition dipolaire-1,3 fait apparaître les points importants suivants :

- Trois alkyl-1 dihydro-1,2 naphthalènes ont été obtenus à l'état partiellement dédoublé. La configuration absolue du carbone asymétrique a été précisée dans chacun des cas par corrélation avec des composés de configuration connue.

Au cours de leur synthèse, nous avons préparé divers composés intermédiaires qui n'avaient jamais été dédoublés et nous en avons déterminé leur pouvoir rotatoire ainsi que la configuration absolue du centre de chiralité.

- Contrairement à ce qui avait été publié par d'autres auteurs, la cycloaddition dipolaire-1,3 de diarylnitrilimines sur le dihydro-1,2 naphthalène et ses dérivés n'est pas régiospécifique mais régiosélective. Une étude RMN¹H à haut champ a permis de déterminer les proportions relatives de chaque régioisomère.

- Dans le cas des dihydro-1,2 naphthalènes substitués en 1, nous avons étudié la stéréosélectivité de la réaction et mis en évidence l'influence du substituant sur le contrôle stérique de l'approche du dipôle et du dipolarophile. La spectrométrie de RMN¹H à haut champ a permis de préciser le pourcentage en chacun des diastéréoisomères décelés.

- Les résultats mettent en évidence que les facteurs stériques sont prédominants, ce qui est en bon accord avec le mécanisme concerté d'une réaction de cycloaddition ainsi qu'avec les données de la littérature.

- Ces résultats montrent que l'influence de la substitution en β du site dipolarophile reste encore très importante dans le cas des dipôles étudiés ici. La réaction est même stéréospécifique dans cas du substituant phényle.

- L'étude RMN à haut champ a permis également de déterminer la conformation privilégiée du cycloadduit majoritaire. On observe dans le cas présent un cyclohexène (condensé) en conformation demi-bateau. Ce résultat vient confirmer une hypothèse avancée par d'autres auteurs qui avaient envisagé une certaine stabilité "théorique" pour cette conformation.

- En mettant en oeuvre des dipolarophiles actifs partiellement dédoublés, nous avons isolé des cycloadduits actifs dont nous avons déterminé le pouvoir rotatoire ainsi que la configuration absolue de chaque centre de chiralité.

T A B L E des M A T I E R E S

- - - - -

INTRODUCTION	1
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	2
PRESENTATION DES OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE	9
BIBLIOGRAPHIE	11
CHAPITRE I - SYNTHÈSE DES DIHYDRO-1,2 NAPHTALENES SUBSTITUES EN -1 EN SERIE RACEMIQUE	13
I.1 Synthèse des acides phényl-3 alkyl-3 propanoïques et de l'acide diphényl-3,3 propanoïque	15
I.2 Réduction des acides; obtention des phényl-3 alkyl-3 propanols-1 et du diphényl-3,3 propanol-1	19
I.3 Halogénéation des composés 2; obtention des phényl-3 alkyl-3 bromo-1 propane et du diphényl-3,3 bromo-1 propane	21
I.4 Synthèse de nitriles : obtention des phényl-4 alkyl-4 butyronitriles et du diphényl-4,4 butyronitrile	23
I.5 Hydrolyse des composés 4 : obtention des acides phényl-4 alkyl-4 butanoïques et de l'acide diphényl-4,4 butanoïque ..	25
I.6 Cyclisation des acides 5 : obtention des tétralones-1 substitués en -4	28
I.7 Réduction des tétralones. Obtention des dihydro-1,2 naphthalènes substitués en -1	31
I.8 Préparation du dihydro-1,2 naphtalène	33
I.9 Préparation du diméthyl-1,1 dihydro-1,2 naphtalène	33
PARTIE EXPERIMENTALE	34
I.- SYNTHÈSE DES ACIDES PHENYL-4 ALKYL-4 BUTANOIQUES ET DE L'ACIDE DIPHENYL-4,4 BUTANOIQUE	34
II.- SYNTHÈSE DES α -TETRALONES SUBSTITUES EN -4	40
III.- SYNTHÈSE DE DIHYDRO-1,2 NAPHTALENES SUBSTITUES EN -1	41
IV.- SYNTHÈSE DU DIHYDRO-1,2 NAPHTALENE	42
V.- SYNTHÈSE DU DIMETHYL-1,1 DIHYDRO-1,2 NAPHTALENE	43
BIBLIOGRAPHIE	45

CHAPITRE II - SYNTHÈSE DES ALKYL-1 DIHYDRO-1,2	
NAPHTALENES OPTIQUEMENT ACTIFS	47
II.1 Généralités	47
II.2 Dédoublings partiels des acides racémiques	50
II.3 Réduction des acides phényl-3 alkyl-3 propanoïques optiquement actifs	53
II.4 Halogénéation des phényl-3 alkyl-3 propanols-1 optiquement actifs	53
II.5 Synthèse du (+) phényl-4 valéronitrile et du (+) phényl-4 hexanonitrile ...	54
II.6 Synthèse des acides (+) γ-phénylvalérique et du (+) phényl-4 méthyl-5 hexanoïque	54
II.7 Cyclisation des acides phényl-4 alkyl-4 butanoïques actifs	55
II.8 Synthèse des dihydro-1,2 naphthalènes substitués en -1 optiquement actifs	56
PARTIE EXPERIMENTALE	61
Dédoubling des acides racémiques	61
Bibliographie	63
CHAPITRE III - SYNTHÈSE DES DIARYLNITRILIMINES ET CYCLOADDITION SUR LES DIHYDRO-1,2 NAPHTALENES	65
III.1 Généralités	65
III.2 Synthèse de diarylnitrilimines	68
III.3 Cycloaddition des diarylnitrilimines avec les dihydro-1,2 naphthalènes	71
III.4 Hétéroatomatisation des cycloadduits obtenus	77
CONCLUSION	82
PARTIE EXPERIMENTALE	83
I.- Synthèse des diarylnitrilimines	83
II.- Réaction des diarylnitrilimines avec les dihydro-1,2 naphthalènes	84
III.- Hétéroatomatisation des cycloadduits	85
Bibliographie	86
CHAPITRE IV - ÉTUDE DE LA STÉRÉOSÉLECTIVITÉ DE L'APPROCHE DES DEUX REACTIFS .	
ANALYSE CONFORMATIONNELLE DES CYCLOADDUITS	87
IV.1 Rappels des objectifs	87
IV.2 Essai d'analyse conformationnelle des dipolarophiles	88
IV.3 Étude stéréochimique des cycloadduits Influence du substituant R sur le contrôle stérique de la réaction	93
Bibliographie	109
TABLE DES MATIÈRES	112

